



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월17일

(11) 등록번호 10-2719165

(24) 등록일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01) C07D 487/20 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2022.08)

A61K 31/55 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7020172

(22) 출원일자(국제) 2018년12월14일

심사청구일자 2021년12월02일

(85) 번역문제출일자 2020년07월13일

(65) 공개번호 10-2020-0100111

(43) 공개일자 2020년08월25일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/060077

(87) 국제공개번호 WO 2019/116324

국제공개일자 2019년06월20일

(30) 우선권주장

P1700521 2017년12월15일 헝가리(HU)

(56) 선행기술조사문헌

JP2007517857 A

(뒷면에 계속)

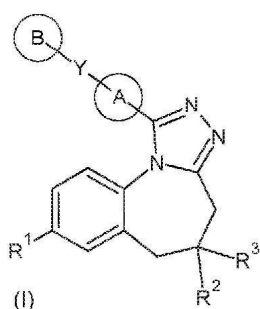
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 바소프레신 V1A 수용체 길항제로서 트리아졸로벤즈아제핀

(57) 요약

본 발명은 중추적으로 및/또는 말초적으로 작용하는 V1a 수용체 조절인자, 특히 V1a 수용체 길항제인 하기 일반 화학식 (I)의 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 유도체 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 생물학적 활성 대사물 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체에 관한 것이다. 본 발명의 추가적인 대상은 또한, 화합물의 제조 공정 및 제조 공정의 중간체이다. 본 발명은 또한, 화합물 또는 하나 이상의 다른 활성 물질과 함께 함유한 약제 조성물뿐만 아니라 V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방에서의 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

C07D 487/14 (2013.01)

C07D 487/20 (2013.01)

C07F 7/0812 (2013.01)

(72) 발명자

바타, 임레

헝가리 1027 부다페스트, 프랑켈 레오 유티 7

존딘 코르다스, 크리스티나

헝가리 1162 부다페스트, 라코시 유티 163

부키스, 크리스티나

헝가리 1111 부다페스트, 에그리 조세프 유. 15

(56) 선행기술조사문헌

JP2015531362 A

JP2006517921 A

W02014048945 A1

W02004074291 A1

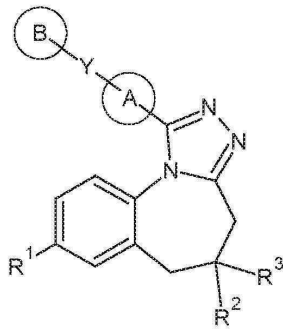
W02011131596 A1

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 이의 기하 이성질체, 이의 입체이성질체, 이의 거울상이성질체, 이의 라세미체, 이의 부분입체이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 수화물:

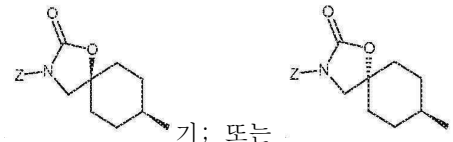


상기 식에서,

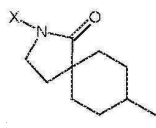
고리 A는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이며;

B-Y에서, Y는 -O-, -C(O)-, -CH₂-, -NH-, -C₁-₄알킬-N(R¹⁸)-, 또는 결합이고, 고리 B는 헤테로아릴; 아릴; 헤테로사이클릴 기; 하나 이상의 C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로아릴; 하나 이상의 C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 아릴; 또는 하나 이상의 C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로사이클릴이거나;

B-Y가 공동으로 -N(C₁-₄알킬)₂, C(O)OC₁-₄알킬, C₁-₄알킬, 할로겐으로 치환된 C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시 기 또는 할로겐을 나타내거나;



B-Y-A는 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일]; 또는



기; 또는 기를 나타내며;

R¹은 수소, 할로젠, C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시, CF₃ 또는 CN이며;

R²는 수소 또는 C₁-₄알킬 기이며;

R³은 NR⁴R⁵, OR⁶ 기 또는 할로겐이거나;

R² 및 R³은 공동으로 -O-(CH₂)ₘ-O-, 옥소 또는 =N-OH 기를 나타내며;

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로, 수소; OH, 할로젠, 사이클로알킬, 아릴, 하나 이상의 C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 아릴 또는 NR⁸R⁹ 기로 치환된 C₁-₄알킬; Cy¹; C(O)R⁷; -S(O₂)R¹⁰ 또는 C₂-₄알킬닐 기이거나;

R^4 및 R^5 는 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;

R^6 은 수소; C_{1-4} 알킬; OH, 할로젠, Cy^2 , C_{1-4} 알콕시, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; $C(O)R^{13}$; $Si(CH_3)_2-t$ -부틸 또는 C_{2-4} 알킬닐 기이며;

R^7 은 C_{1-4} 알킬; OH, CN, 할로젠, Cy^3 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알케닐, Cy^3 또는 $N(C_{1-4}알킬)_2$ 기이며;

R^8 및 R^9 는 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬 또는 $C(O)OR^{21}$ 기이며;

R^{10} 은 C_{1-4} 알킬, OH 또는 $NR^{14}R^{15}$ 기이며;

R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이거나;

R^{11} 및 R^{12} 는 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 헤테로사이클을 형성하며;

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬; CN 또는 $NR^{19}R^{20}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; Cy^3 또는 $NR^{16}R^{17}$ 기이며;

R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 아릴이거나;

R^{16} 및 R^{17} 은 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;

R^{18} 및 R^{21} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

Cy^1 은 사이클로알킬; 헤테로사이클릴; 헤테로아릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 사이클로알킬; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 헤테로아릴이며;

Cy^2 는 아릴; 사이클로알킬; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 아릴; 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 사이클로알킬이며;

Cy^3 은 아릴; 사이클로알킬; 헤테로사이클릴; 헤테로아릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 아릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 사이클로알킬; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 헤테로아릴이며;

X는 C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이며;

Z는 C_{1-4} 알킬 기이며;

m은 2, 3, 4 또는 5이다.

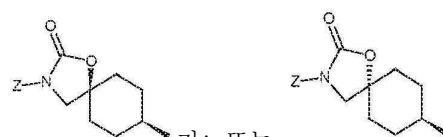
청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 수소, 불소, 염소, 브롬, 메틸, 메톡시, CF_3 또는 CN인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A가 3원 내지 6원 포화된 카르보사이클릭 기 또는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며;

고리 B가 6원 또는 5원 모노-헤테로아릴 기; 6원 내지 10원 방향족 카르보사이클; O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 7원 포화된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 및/또는 브릿징된 헤테로사이클; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 6 또는 5원 모노-헤테로아릴 기; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 6 내지 10원 방향족 카르보사이클; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 7원 포화된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 및/또는 브릿징된 헤테로사이클이거나;



B-Y-A-가 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일]; 또는 기; 또는

기; 또는 기를 나타내며;

X가 이소프로필 기이며;

Z가 메틸 기인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 고리 A가 고리 질소를 통해 Y에 또는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착된 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 고리 A가 사이클로헥실이며, Y가 -O-이며, 고리 B가 피리딘-2-일이며, R^1 이 염소인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

R^3 이 NR^4R^5 기이며;

R^4 및 R^5 가 독립적으로, 수소; C_{1-4} 알킬; OH, 할로젠, 사이클로알킬, 아릴, 또는 NR^8R^9 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; Cy^1 ; $C(O)R^7$; $-S(O_2)R^{10}$ 또는 C_{2-4} 알킬닐 기이고, 여기에서, 아릴은 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환 또는 비치환되거나;

R^4 및 R^5 가 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;

R^7 이 C_{1-4} 알킬; OH, CN, 할로젠, Cy^3 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알케닐, Cy^3 또는 $N(C_{1-4}알킬)_2$ 기이며;

R^8 및 R^9 가 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬 또는 $C(O)OR^{21}$ 기이며;

R^{10} 이 C_{1-4} 알킬, OH 또는 $NR^{14}R^{15}$ 기이며;

R^{11} 및 R^{12} 가 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이거나;

R^{11} 및 R^{12} 가 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로사이클을 형성하며;

R^{14} 및 R^{15} 가 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

R^{21} 이 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

Cy^1 은 사이클로알킬; 헤테로사이클릴; 헤테로아릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 사이클로알킬; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로아릴이며;

Cy^3 은 아릴; 사이클로알킬; 헤테로사이클릴; 헤테로아릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 아릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 사이클로알킬; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

R^3 이 OR^6 기이며;

R^6 이 수소; C_{1-4} 알킬; OH, 할로겐, Cy^2 , C_{1-4} 알콕시, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; $C(O)R^{13}$, $Si(CH_3)_2$ -t-부틸 또는 C_{2-4} 알킬닐 기이며;

R^{11} 및 R^{12} 가 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이거나;

R^{11} 및 R^{12} 가 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로사이클을 형성하며;

R^{13} 이 C_{1-4} 알킬; CN 또는 $NR^{19}R^{20}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬; Cy^3 또는 $NR^{16}R^{17}$ 기이며;

R^{16} 및 R^{17} 이 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로겐으로 치환된 아릴이거나;

R^{16} 및 R^{17} 이 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;

R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;

Cy^2 가 아릴; 사이클로알킬; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 아릴; 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠으로 치환된 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^6 이 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기인, 화합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 공동으로 $-O-(CH_2)_m-O-$, 옥소 또는 $=N-OH$ 기를 나타내며, m 은 2, 3, 4 또는 5인, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^2 및 R^3 이 공동으로 $-O-(CH_2)_m-O-$ 를 나타내며, m 이 2인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 화합물이

3차-부틸 [8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일] 카르바메이트,

8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-[8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]아세트아미드,

N-(8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸프로판아미드,

3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아세트아미드,

N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드,

N-[(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]글리신아미드,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)글리신아미드,

(2S)-2-아미노-N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-페닐아세트아미드,

(2R)-2-아미노-N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-페닐아세트아미드,

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시아세트아미드,

3-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-1,1-디메틸우레아,

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N₂,N₂-디메틸글리신아미드,

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)메탄설폰아미드,

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N-메틸메탄설폰아미드,

N'-((8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N,N-디메틸설파미드,

8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5S)-8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5R)-8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N-사이클로부틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드,

8-메톡시-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드,

N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-메틸-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8'-(트리플루오로메틸)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

5-(사이클로프로필메톡시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

5-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
 5-(사이클로프로필메톡시)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
 2-({8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)-N,N-디메틸에탄아민,
 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
 8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
 8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴,
 (5S)-8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
 (5S)-N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아세트아미드,
 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
 [트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피롤리딘-1-일)메타논,
 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
 (시스)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온,
 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
 (트랜스)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N-메틸메탄설폰아미드,

((5S)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

((5S)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-[1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4-플루오로벤즈아미드,

8'-브로모-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

5-(프로판-2-일아미노)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-8-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트,

((5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴,

[트랜스-4-(8'-브로모-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메탄올,

메틸 트랜스-4-(8-브로모-5-옥소-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥산 카르복실레이트,

8-브로모-1-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

1'-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴,

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,

[트랜스-4-(8-브로모-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메탄올,

8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

1'-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

3차-부틸 [1-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트,

8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

((5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-

[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}프로프-2-엔아미드,

(5R)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5R)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5R)-8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,

(5S)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

(5R)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-(프로판-2-일옥시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥세판-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

[트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](모르폴린-4-일)메탄올

5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,

8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,

8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5r,8r)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온,

(5r,8r)-8-(8-클로로-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온,

(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-(피롤리딘-1-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸프로판아미드,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a][1]벤즈아제핀-5-일}사이클로프로판카르복사미드,
N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-메틸프로판아미드,
N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}사이클로부탄카르복사미드,
(5S)-8-클로로-5-(모르폴린-4-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2,2-디메틸프로판아미드,
N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-메틸프로판아미드,
N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}사이클로부탄카르복사미드,
N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}사이클로프로판카르복사미드,
(5S)-8-클로로-5-(피페리딘-1-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
(5S)-N-(부탄-2-일)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
(5s,8s)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온,
8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
(5R)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
(5S)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
2-((8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)에탄올,
(5S)-8-클로로-N,N-디에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
8-클로로-N-메틸-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
3차-부틸 {8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
3차-부틸 4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피페리딘-1-카

르복실레이트,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-D-발린아미드,

3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,

3차-부틸 {8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-플루오로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-플루오로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸부탄아미드,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N³,N³-디메틸-β-알라닌아미드,

(5S)-8-클로로-N-사이클로헥틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,

8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸부탄아미드,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드,

(5S)-8-클로로-N-에틸-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

(5S)-8-클로로-N-(2-메틸프로필)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리

아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀] 하이드로클로라이드,

8-클로로-N,N-디메틸-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

(5S)-8-클로로-N-(2,2-디메틸프로필)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

[트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실](4-메틸피페라진-1-일)메탄올,

(5R)-8-클로로-5-(모르폴린-4-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아세트아미드,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드,

8-클로로-5-메톡시-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-(피롤리딘-1-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-{1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일}-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

(5R)-8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

(5S)-8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-{1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일}-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N³,N³-디메틸-β-알라닌아미드,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드,

8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,

8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-[1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-[1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-시아노아세트아미드,

[3-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피롤리딘-1-일](피리딘-3-일)메탄논,

8'-클로로-1'-{1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일}-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

[3-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피롤리딘-1-일](피리딘-2-일)메탄논,

트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-N,N-디메틸사이클로헥산아민,

8-클로로-5-메톡시-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

N-[트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실]피리딘-2-아민,

N'-{(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-N,N-디메틸에탄-1,2-디아민,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 아세테이트,

2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)에탄올,

8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

(5S)-8-클로로-N-(사이클로프로필메틸)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,

8-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-(시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-5-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-[2-(메틸설포닐)에톡시]-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-N-하이드록시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-이민,

(5S)-8-클로로-N-메틸-N-(프로프-2-인-1-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3,3-디플루오로사이클로부탄카르복사미드,

8-클로로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실레이트,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 3,3-디플루오로사이클로부탄카르복실레이트,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4,4-디플루오로사이클로헥산카르복사미드,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 시아노아세테이트,

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 N,N-디메틸글리시네이트,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,

1-[시스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온,

1-[트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3,3-디플루오로사이클로부탄카르복사미드,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4,4-디플루오로사이클로헥산카르복사미드,

8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6-디하이드로-4H-

[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드,

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드,

트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)사이클로헥산아민,

3차-부틸 [2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)에틸]카르바메이트,

8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸사이클로헥산아민,

8'-클로로-1'-[1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-[트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[시스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[(트랜스-4-메톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[시스-4-메톡시-4-프로필사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-아민,

8'-클로로-1'-[(3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-5-메톡시-1-[(3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8-클로로-5-메톡시-1-[(3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8'-클로로-1'-[(3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8'-클로로-1'-[(3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

8-클로로-5-메톡시-1-[(3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

8'-클로로-1'-[(3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀] 및

8-클로로-5-메톡시-1-[(3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물.

청구항 14

여성 성기의 다양한 병리학적 질환; 혈압 조절의 장기 질환; 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환; 불안; 우울증; 공격성; 질병의 증상, 증후군 또는 증상과 증후군이 불안, 우울증, 공격성과 관련되거나 이러한 것과 동반이환을 나타낼 수 있는, 자폐 스펙트럼 장애, 강박 장애, 다양한 형태의 다운 증후군, 외상후 스트레스 장애를 포함한 중추신경계의 장애; 공격적 행동 장애, 과민성, 공격적 행동 장애와 과민성, 행동 과잉활동 장애, 인지 장애 또는 다른 신경정신 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 V1a 수용체의 중추, 말초, 또는 중추와 말초 길항과 관련된 질병 또는 질환의 치료, 예방, 또는 치료와 예방에서 사용하기 위한 약제 조성물로서, 활성 물질로 치료학적 유효량의 제1항에 따른 일반 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이의 기하 이성질체, 이의 입체이성질체, 이의 거울상이성질체, 이의 라세미체, 이의 부분입체이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 수화물, 및 치료학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 정신억제제, 정신부활제, 혈압강하제, 경련제, 항간질제, 또는 프로바이오틱, 소화 보조제/소화제, 식물 추출물, 비타민 및 영양 보조제로부터 선택된 다른 제제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 다른 활성 물질을 포함하거나 포함하지 않는 약제 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 활성 물질로서 치료학적 유효량의 제1항에 따른 일반 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 이의 기하 이성질체, 이의 입체이성질체, 이의 거울상이성질체, 이의 라세미체, 이의 부분입체이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 수화물을 포함하는, V1a 수용체 길항제 활성을 갖는 약제 조성물을 제조하는 방법.

청구항 18

여성 성기의 다양한 병리학적 질환; 혈압 조절의 장기 질환; 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환; 불안; 우울증; 공격성; 질병의 증상, 증후군 또는 증상과 증후군이 불안, 우울증, 공격성과 관련되거나 이러한 것과 동반이환을 나타낼 수 있는, 자폐 스펙트럼 장애, 강박 장애, 다양한 형태의 다운 증후군, 외상후 스트레스

스 장애를 포함한 중추신경계의 장애; 공격적 행동 장애, 과민성, 공격적 행동 장애와 과민성, 행동 과잉활동 장애, 인지 장애 또는 다른 신경정신 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 V1a 수용체의 중추, 말초, 또는 중추와 말초 길항과 관련된 질병 또는 질환의 치료, 예방, 또는 치료와 예방에서 사용하기 위한, 제1항에 따른 일반 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 이의 기하 이성질체, 이의 입체이성질체, 이의 거울상이성질체, 이의 라세미체, 이의 부분입체이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 수화물.

청구항 19

삭제

청구항 20

3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트,
 3차-부틸 (7-브로모-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트,
 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트,
 3차-부틸 (7-브로모-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트,
 3차-부틸-(7-클로로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트,
 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온,
 7-브로모-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온,
 4-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온,
 4-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온,
 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온, 및
 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 중추적으로 및/또는 말초적으로 작용하는 V1a 수용체 조절인자, 특히 V1a 수용체 길항제인 일반 화학식 (I)의 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 유도체 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 생물학적 활성 대사물 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체에 관한 것이다. 본 발명의 추가적인 대상은 화합물의 제조 공정 및 또한 제조 공정의 중간체이다. 본 발명은 또한, 화합물을 함유한 약제 조성물 및 V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 바소프레신(항이뇨제 호르몬, ADH, CYIQNCPRG)은 시상하부의 뇌실혈액(PVN) 및 시식상(SON) 핵의 대세포 뉴런에 의해 생성되고 호르몬이 혈류로 진입할 때까지 저장되는 뇌하수체의 후엽으로 직접적으로 분비되는 9-아미노산 펩티드 호르몬이다. 말초에서, 바소프레신의 주요 역할은 혈관의 수축뿐만 아니라 글루코코스 대사 및 배설의 조절이다.

[0003] 이를 위하여, 바소프레신의 적절치 않은 분비로 인한 상태, 이에 따라, 바소프레신의 결여는 신체의 병리학적 변화, 예를 들어, 중심 형태의 요붕증 또는 비정상적으로 낮은 혈압(저혈압)을 유발시킬 수 있으며, 상승된 수준의 바소프레신 또는 외인성 투여의 경우에, 공격적인 행동의 다양한 형태의 강화가 관찰될 수 있다[Ferris et al., *BMC Neuroscience* 2008, 9:111].

[0004] 옥시토신(OXT, CYIQNCPLG)은 하나의 아미노산 및 이의 수용체에서 바소프레신 수용체와 또한 관련이 있는 것이

상이한, 바소프레신-관련 펩티드 호르몬이다. 옥시토신 수용체에 대한 화합물의 효과는 종-특이적 차이를 나타내지만, 옥시토신 호르몬 자체는 상이한 포유류 중에서 동일하다. 유사하게, 바소프레신 펩티드는 모든 포유동물(유대류(marsupial) 및 돼지)에서 동일하며, 이의 수용체를 통해 발휘되는 효과는 또한 종-특이적 차이를 나타낼 수 있다. 중추신경계에서 작용하는 옥시토신의 불안완화 효과는 잘 알려져 있으며[Neumann ID. *J Neuroendocrinol* 2008, 20(6): 858-65], 이에 따라, 중추신경계에서 옥시토신 수용체의 역제는 요망되지 않는 부작용으로서 불안증을 촉발시킬 수 있다.

[0005] 3개의 바소프레신 수용체가 구별되며, 이들 모두는 G-단백질 결합 수용체이다. V1a 수용체(V1aR)는 중추적으로 대뇌 피질, 해마 및 뇌하수체에서 발현되고, 또한 말초적으로 간, 혈관 평활근, 폐, 자궁 및 고환에서 발현된다[Frank et al., *Eur J Pharmacol* 2008, 583:226-42]. V1b 수용체(V1bR)는 또한, 피질, 해마 및 뇌하수체에서 확인될 수 있으며, 말초에서, 이러한 것은 췌장 및 부신의 조절에서 중요한 역할을 한다. 이와는 반대로, V2 수용체(V2R)는 물 재흡수를 증가시키는 신장에서, 말초 상에 주로 국소화되며, 이에 의해 바소프레신의 항이뇨 효과를 발휘한다[Robben et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292(1): F253-60]. 이에 따라, 물 균형의 조절 변화로 인해 V2 수용체에 대한 효과는 요망되지 않는 부작용을 야기시킬 수 있다.

[0006] V1a 및 V1b 수용체의 2차 신호전달 경로는 포스파티딜이노시톨을 통해 세포내 Ca^{2+} 농도의 변화를 포함하며, V2 수용체는 아데닐레이트 시클라아제 효소를 활성화시키고 cAMP 수준에 영향을 미친다[Gouzenes et al., *J Physiol* 1999, 517(Pt3):771-9; Tahara et al., *Pflugers Arch* 1999, 437(2):219-26].

[0007] 중요한 역할은 일주기 리듬의 조절에서 V1a 수용체와 연관되어 있다. 시교차상 핵(SCN)에서 뉴런의 1/3은 바소프레신을 발현시키며, V1a 수용체의 mRNA는 가장 높은 값이 밤시간 동안 관찰될 수 있는 이러한 뇌 영역에서 일일 변동을 나타낸다[de Vries and Miller, *Prog Brain Res* 1998, 119:3-20]. 바소프레신은 V1aR mRNA의 분포 및 양이 남녀에서 다르지 않다는 사실에도 불구하고, 행동 효과를 유도하는 데 성적 이형성을 나타낸다[Szot et al., *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 24(1-4):1-10]. 마우스에서의 실험에서는, 이의 수면 기간 이전에 증가된 물 흡수가 이의 생리적 필요가 아닌 이의 내부 시계에 의해 촉발되었다는 것이 나타났다[Gizowski et al., *Nature* 2016, 537(7622):685-8]. 수면 장애는 자폐증의 주요 동반 증상이다[Glickman, *Neurosci Biobehav Rev* 2010, 34(5):755-68].

[0008] 바소프레신은 뇌에서 신경조절인자로서 작용을 하며, 이의 상승된 수준은 스트레스 하에서 편도체에서 검출될 수 있다[Ebner et al., *Eur J Neurosci* 2002, 15(2):384-8]. 이러한 스트레스를 받은 생활 상황은 우울증 및 불안증이 발달할 가능성을 증가시키는 것으로 잘 알려져 있다[Kendler et al., *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(8):789-96; Simon et al., *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2008, 3(2):77-93; Egashira et al., *J Pharmacol Sci* 2009, 109(1):44-9; Bielsky et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(3):483-93]. V1aR의 발현은 뇌, 특히, 변연계의 특정 부분, 예를 들어, 편도체, 측면 격막 및 해마에서 높으며, 이는 불안증 발달에서 중요한 역할을 하는 것이다. 수컷 V1aR 유전자 녹아웃된 마우스는 상승된 플러스 미로, 개방 필드 및 낮-밤 박스 시험에서 감소된 불안증을 나타내었지만, 이러한 차이는 암컷에서는 검출되지 않았다[Bielsky et al., *Behav Brain Res* 2005, 164(1):132-6].

[0009] 수컷 V1aR 녹아웃 마우스는 운동 능력에 있어서 어떠한 표현형 차이를 나타내지 않았다. 일반 낮-밤-사이클 실험에서, V1aR KO 마우스는 이의 야생형 한배 새끼와 비교하여 차이가 나타나지 않았지만, 연속적인 암흑에서 수행된 실험에서, V1a 녹아웃 마우스의 일주기 리듬은 상당히 이동되었다[Egashira et al., *Behav Brain Res* 2007, 178(1):123-7].

[0010] V1aR KO 마우스는 대부분의 정신분열 환자에서 관찰되는 감각 운동 결핍의 동물 모델로서 받아들여진 시험에서, 사전과동 억제 시험에서 변형된 활성을 나타내었다. Egashira 등은 두 성별에서 V1aR KO 마우스의 사회적-인지 행동을 측정하는 데 적합한, 사회적 상호작용 시험에서 감소된 기능을 나타내었지만, 길항제로의 칠 후에 관찰되지 않았다[Bleckard et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202:711-18].

[0011] 자폐증과 관련된 2개의 미소부수체 다형성은 V1a 수용체를 엔코딩하는 AVPR1A 유전자의 변이체의 경우에서 결정될 수 있다[Kim et al., *Mol Psychiatry* 2002, 7:503-7; Yirmiya et al., *Mol Psychiatry* 2006, 11:488-94; Yang et al., *Psychiatry Res*, 2010, 178(1):199-201; Yang et al., *Neurosci Lett* 2010, 479(3):197-200]. 이는 또한, 편도체의 변형된 활성화가 V1aR 유전자에서 2개의 위험 대립유전자를 보유한 환자에서 검출될 수 있는 유전자 연결을 지칭한다. 이러한 변형된 수용체는 정서적 안면 인식 과정 동안 편도체의 활성화 임계값을 변경할 수 있는 것으로 나타났다[Meyer-Lindenberg et al., *Mol Psychiatry* 2009, 14:968-75].

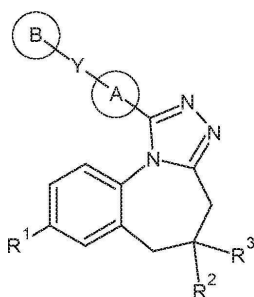
- [0012] 전임상 데이터는 또한, 자폐증에서 V1aR 길항제의 효능을 지지한다. 자폐증의 널리 사용되고 받아들여진 동물 모델은 자궁에서 발프로에이트(VPA) 치료에 노출된 랫트의 행동을 연구하는 것이다. VPA-치료된 동물의 감소된 사회적 행동은 V1aR 길항제 화합물에 의해 정상 수준으로 역전될 수 있다. 기능적 자기 공명 영상 연구에서, 또한, 감소된 관류 값이 비경구로 VPA-치료된 동물의 상이한 뇌 영역에서 V1aR 길항제에 의해 회복되었다는 것이 밝혀졌다. 피질, 하구, 해마 및 시상하부의 기능 감소는 V1aR 길항제로의 치료에 의해 증가되었으며, 복부 뇌피개, 선조체 및 상구에서, 증강된 관류는 V1aR 길항제에 의해 정규화되었다[Grundschober et al., *Poster presented at Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2014, Phoenix, USA]. 이러한 이유로, 바람직한 혈액-뇌 장벽 침투를 나타내는 V1aR 길항제 화합물은 유리한 것으로 예상된다.
- [0013] 소분자 길항제로 V1aR에 영향을 미치는 것은 여성 성기의 다양한 병리학적 질환(예를 들어, 비제한적으로, 월경 불순, 성기능 장애), 혈압 조절의 오래 지속되는 병리학적 질환(예를 들어, 비제한적으로, 고혈압 및/또는 만성 심부전), 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환(예를 들어, 비제한적으로, 요붕증, 신부전, 신장 증후군 및 간경변)의 치료를 위한 유망한 전략이다. 이는 불안, 우울증, 공격성, 및 질환의 증상 및/또는 증후군 중 하나가 후자의 3개의 질환과 관련되거나 이러한 것과 함께 동반이환을 나타낼 수 있는 중추신경계의 장애의 치료에서의 다른 유망한 전략으로 간주될 수 있다. 이러한 것은 자폐 스펙트럼 장애(잘 기능하는 자폐증, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달장애-달리 특정되지 않음(PDD-NOS), 자폐 스펙트럼 장애(ASD) 및 이의 다양한 증후군 형태: 취약 X 증후군, 프라더-윌리 증후군, 레트 증후군, 결절성 경화증), 강박 장애(OCD), 다양한 형태의 다운 증후군 및 외상후 스트레스 장애(PTSD)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. V1aR 길항제는 또한 공격적 행동 장애 및/또는 과민성(예를 들어, 비제한적으로, ASD에 걸리거나 헌팅턴병(HD) 또는 다양한 형태의 조현병으로 고통 받는 환자), 행동 과잉활동 장애(예를 들어, 비제한적으로, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)), 인지 장애(예를 들어, 비제한적으로, 치매, 경미한 인지 장애(MCI), 조현병과 관련된 인지 손상(CIAS), 및 알츠하이머 병), 및 다른 신경정신 장애(예를 들어, 비제한적으로, 조현병 및 관련된 질병)의 치료를 위해 적합하다.
- [0014] 여러 특허 출원은 V1a 수용체 길항제를 다루고 있으며, 예를 들어, Otsuka는 벤조헤테로사이클릭 유도체를 개시하고 있으며(WO 95/034540 A1, WO 2009/001968 A1, WO 2011/052519 A1), Astellas Pharma(Yamanouchi)는 축합된 벤조디아제핀 및 트리아졸 유도체를 개시하고 있으며(WO 95/03305 A1, WO 01/87855 A1, WO 02/44179 A1), AbbVie는 옥신돌 유도체를 개시하고 있으며(WO 2006/072458 A2, WO 2006/100082 A2), Bayer Pharma는 아틸- 또는 헤테로아틸트리아졸 유도체를 개시하고 있다(WO 2017/191102 A1, WO 2017/191107 A1, WO 2017/191114 A1). 다양한 벤조아졸렌 코어 함유 유도체(WO 2005/068466 A1, WO 2006/021213 A2, WO 2006/021882 A1, WO 2011/114109 A1, WO 2011/128265 A1, WO 2011/141396 A1, WO 2014/127350 A1), 스피로인돌리논 및 인돌릴카르보닐 유도체(WO 97/15556 A1, WO 2007/009906 A1, WO 2007/014851 A2)가 또한 V1a 수용체 길항제로서 기술되어 있다.
- [0015] 첫 번째 임상 개발은 말초 타겟으로서 V1a 수용체를 고려하였으며, 이에 따라 불량한 뇌 침투가 화합물의 개발에서 도움이 되었다. 이러한 것은 Sanofi의 인돌린 코어 화합물, 즉 렐코바탄(SR-49059, WO 93/03013 A1)으로서, 이는 임상 2상까지 개발되었다. 연구 결과 중에는, 조산, 월경 동안 관찰된 골반 통증, 월경 불순(Brouard et al., *Br J Obstetr Gynaecol* 2000, 107:614-9), 심부전, 고혈압, 및 상동맥 연축이 있지만, 이는 또한 2003년에 마지막 임상 시험이 종료될 때까지 소세포 폐 암종에서 항종양제로서 시험되었다[Serradeil-Le Gal et al., *Prog Brain Res* 2002, 139:197-210; AdisInsight: Relcovaptan - 최근 정보 업데이트: 2006년 10월 3일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800004942>]. 렐코바탄은 1993년 이후 임상 개발되었으며, 이는 V1aR 연구에서 가장 흔히 사용되는 시험관내 툴이다[Tahara et al., *Br J Pharmacol* 2000, 129:131-9].
- [0016] Pfizer는 측정된 데이터를 기초로 하여, 월경 불순에 대한 전임상 개발에서 이의 트리아졸 유도체 PF 00738245(WO 2005/063754 A1) 및 트리아졸로벤조디아제핀 코어의 화합물 PF-184563(WO 2004/074291 A1)을 연구하였으며, 이는 효율적인 V1aR 길항제지만[Russell et al., *Eur. J Pharmacol*, 2011, 670(2): 347-355; Johnson et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, 21:5684-7] 이의 개발은 종료되었다.
- [0017] 중추신경계에 미치는 효과의 시험에 의해, 우울증 및 불안의 치료는 또한, 새로운 치료 영역으로서 제기되었다. Johnson & Johnson의 화합물, JNJ-17308616의 스피로벤즈아제핀 코어는 불안 연구를 위해 사용되는 다양한 상이한 동물 모델에서의 효능: 상승된 플러스 미로 시험, 구슬 파묻기 시험(marble burying test), 및 쥐 새끼의 분리-유도 초음파 발생에서의 불안 행동의 유의미한 감소를 입증한 제1 중추 신경계 작용 V1aR 길항제 화합물 중 하나이다[Bleckard et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, 2009, 202:711-18; WO 02/02531 A1]. 상승된 0-미로 및 컨디셔닝된 활기 반응에 영향을 미치는 데 효과적인 것으로 입증되었지만, 설치류에서 측정된 이의 불량한 대사 안정성으로 인해, 이의 효능은 좋지 않고 고용량에서만 측정 가능하였으며, 이에 따라, 시험하기 어려

왔다.

- [0018] Azevan의 V1aR 길항제 아제티돈 유도체, SRX246 및 SRX251(또한, API246 또는 API251로서 공지됨, WO 03/031407 A2)은 또한, 임상 시험 단계에 도달하였다. SRX246의 임상 시험은 또한, 헌팅턴병 및 외상후 스트레스 장애뿐만 아니라 불안 및 공포의 인간 행동 모델에서 공격성, 및 간헐적 폭발성 장애 및 과민성의 치료를 위해 현재 진행 중에 있다[AdisInsight: SRX 246 - 최근 정보 업데이트: 2017년 2월 16일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800023656>]. 임상 시험은 월경 불순을 치료하기 위해 SRX251과 함께 수행되었지만, 두 제1상 연구는 2016년에 중단되었으며, SRX246과 유사하게, 또한, 전임상 개발에서 공격성에 대해 조사되었다[AdisInsight: SRX 251 - 최근 정보 업데이트: 2017년 11월 4일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800025117>]. SRX-246 및 SRX-251은 인간 V1 수용체 및 랫트에서 활성을 나타내며, 두 화합물 모두는 결합 검정에서 검출된 유효 농도의 대략 100배에서 뇌에서 검출 가능하였다[Guillon et al., *Bioorg Med Chem* 2007, 15:2054-80; Fabio et al., *J Pharm Sci* 2013, 102(6):2033-43].
- [0019] Vantia의 V1aR 길항제 화합물, 피라졸로벤조디아제핀 코어의 VA 111913(WO 2010/097576 A1; AdisInsight: VA 111913 - 최근 정보 업데이트: 2015년 8월 25일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800028777>)은 월경 불순의 치료를 위해 2상 임상 시험에서 시험되었지만, 2015년 이후로 이의 개발에 대한 정보가 존재하지 않는다.
- [0020] Otsuka의 V1aR 길항제, 퀴놀린 유도체 OPC 21268(EF0382185A2; AdisInsight: OPC 21268 - 최근 정보 업데이트: 2006년 10월 6일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800000284>)은 전임상 단계에서 위 점막 손상 적응증에 대해 시험되었으며, 제2상 임상 시험에서 이는 심부전 및 고혈압에 대해 연구되었지만, 2015년 이후로 이의 개발에 대한 정보가 존재하지 않는다[Yamamura et al., *Science* 1991, 252:572; Serradeil-Le Gal et al., *J Clin Invest* 1993, 92(1):224].
- [0021] 사후 인간 샘플에서 뇌간을 시험할 때, 옥시토신 수용체와 관련이 없는 V1a 수용체의 선택적 국소화는 핵 전위치(nucleus prepositus)에서 검출될 수 있으며, 이는 시선 안정화에 중요한 역할을 한다[Freeman et al., *Soc Neurosci* 2017, 12(2):113-123]. 인간 사회적 행동을 위해 필요한 기본 기술은 생물학적으로 관련된 정보의 인식 및 시선-추적이다[Klin et al., *Nature* 2009, 459:257-63, Simion et al., *PNAS* 2008, 105(2):809-13]. 가장 활동적인 V1aR 연구자인 Hoffmann-La Roche는 이의 인돌 유도체 R05028442(RG-7713; WO 2007/006688 A1)로 제1상 연구에 도달하였으며, 여기서, 시선-패턴의 방향에 대한 긍정적인 효과는 인간에서 검출될 수 있다[Umbricht et al., *Neuropsychopharmacology* 2017, 42 (9):1914-1923; AdisInsight: RG 7713 - 최근 정보 업데이트: 2015년 11월 5일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800043668>]. 자폐증의 치료를 위한 2상 임상 시험은 트리아졸로벤조디아제핀 코어의 발로바탄으로 현재 진행 중에 있다(RG-7314, R05285119; WO 2010/060836 A1; AdisInsight: RG 7314 - 최근 정보 업데이트: 2017년 9월 10일 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800035102>].
- [0022] 여러 V1aR 길항제 화합물 및 임상 연구에도 불구하고, 여성 성기의 다양한 병리학적 질환, 혈압 조절에서의 장기 질환, 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환, 불안, 우울증, 공격성, 질환의 증상 및/또는 증후군 중 하나가 불안, 우울증, 공격성과 관련이 있거나 이러한 것들과 동반이환을 나타낼 수 있는 중추신경계의 장애(자폐 스펙트럼 장애, 강박 장애, 다양한 형태의 다운 증후군, 외상후 스트레스 장애), 공격적 행동 장애 및/또는 과민성, 행동 과잉활동 장애, 인지 장애 또는 다른 신경정신 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 적합한 V1aR 길항제를 개발하기 위한 충족되지 않은 의학적 요구가 여전히 있다.

발명의 내용

- [0023] 본 발명의 목적은 물리화학적(예를 들어, 동력학적 또는 열역학적 용해도, 이온화, 친유성 또는 투과성) 또는 약제학적 성질(예를 들어, 대사 안정성, CYP-450 효소 억제)이 바람직한 생체이용률, ADME(흡수, 분포, 대사, 배설), 막 투과 또는 혈액-뇌 장벽 침투를 제공하는 신규한 구조화된 V1a 수용체 길항제를 합성하는 것이었다.
- [0024] 놀랍게도, V1a 수용체 길항 활성 프로파일을 나타내는 이러한 신규한 일반 화학식 (I)의 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 유도체는 제조되었다.
- [0025] 본 발명은 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 생물학적 활성 대사물 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체에 관한 것이다:



[0026]

[0027]

상기 식에서,

[0028]

고리 A는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이며;

[0029]

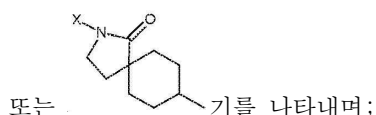
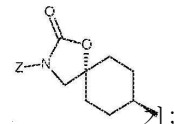
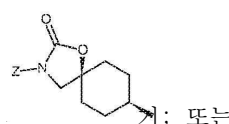
Y는 고리 B가 존재하는 경우에, -O-, -C(O)-, -CH₂-, -NH-, -C₁₋₄알킬-N(R¹⁸)- 또는 결합이거나, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, -N(C₁₋₄알킬)₂, C(O)OC₁₋₄알킬, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 또는 할로젠이며;

[0030]

고리 B는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로사이클릴 기이거나;

[0031]

B-Y-A는 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일]; 또는



또는 기를 나타내며;

[0032]

R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CF₃ 또는 CN이며;

[0033]

R²는 수소 또는 C₁₋₄알킬 기이며;

[0034]

R³은 NR⁴R⁵, OR⁶ 기 또는 할로젠이거나;

[0035]

R² 및 R³은 공동으로 -O-(CH₂)_m-O-, 옥소 또는 =N-OH 기를 나타내며;

[0036]

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로, 수소; OH, 할로젠, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 NR⁸R⁹ 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬; Cy¹; C(O)R⁷; S(O₂)R¹⁰ 또는 C₂₋₄알키닐 기이거나;

[0037]

R⁴ 및 R⁵는 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;

[0038]

R⁶은 수소; OH, 할로젠, Cy², C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시-S(O)₂ 또는 NR¹¹R¹² 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬; C(O)R¹³; Si(CH₃)₂-t-부틸 또는 C₂₋₄알키닐 기이며;

[0039]

R⁷은 OH, CN, 할로젠, Cy³ 또는 NR¹¹R¹² 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬; C₁₋₄알콕시, C₂₋₄알케닐, Cy³ 또는 N(C₁₋₄알킬)₂ 기이며;

[0040]

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로, 수소, C₁₋₄알킬 또는 C(O)OR²¹ 기이며;

[0041]

R¹⁰은 C₁₋₄알킬, OH 또는 NR¹⁴R¹⁵ 기이며;

- [0042] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이거나;
- [0043] R^{11} 및 R^{12} 는 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 선택적으로 치환된 헤테로사이클을 형성하며;
- [0044] R^{13} 은 CN 또는 $NR^{19}R^{20}$ 기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; Cy^3 또는 $NR^{16}R^{17}$ 기이며;
- [0045] R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0046] R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴 기이거나;
- [0047] R^{16} 및 R^{17} 은 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;
- [0048] R^{18} 및 R^{21} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0049] R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0050] Cy^1 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기이며;
- [0051] Cy^2 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 사이클로알킬 기이며;
- [0052] Cy^3 은 선택적으로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기이며;
- [0053] X는 C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이며;
- [0054] Z는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0055] m은 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0056] 본 발명은 또한, 활성 물질로서 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체를 함유한 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0057] 또한, 본 발명은 또한, 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체의 제조, 제조 공정의 중간체, 및 화합물을 함유한 약제 조성물의 화학적 및 약제학적 제조에 관한 것이다.
- [0058] 본 발명은 또한, V1a 수용체의 조절, 바람직하게 길항이 치료 이점을 가질 수 있는, 중추 및/또는 말초 질환으로 고통 받는, 인간을 포함하는 포유동물을 치료하는 방법으로서, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체 또는 조성물 중 이의 치료학적 유효량이 투여되는, 방법에 관한 것이다.
- [0059] 본 발명은 또한, V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체의 용도에 관한 것이다.

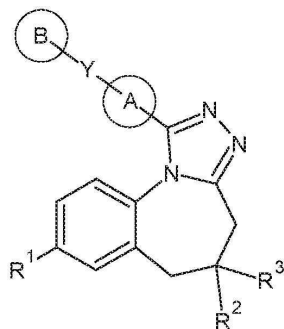
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0060] 본 발명은 V1a 수용체 조절인자, 특히 V1a 수용체 길항제에 관한 것이다. 본 발명의 다른 목적은, 선택성이 요구되지 않는 부작용을 덜 야기시킬 수 있기 때문에 선택적 V1a 수용체 억제제 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 양태는 바람직한 물리화학적 성질이 화합물의 유익한 생체이용률, ADME(흡수, 분포, 대사, 배설), 막 투과 또는 혈액-뇌 장벽 침투를 초래할 것으로 예상되기 때문에 바람직한 물리화학적 성질을 갖는 화합물을 제

공하는 것이다.

[0061] 이에 따라, 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물은 여성 생기의 다양한 병리학적 질환, 혈압 조절의 장기 질환, 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환, 불안, 우울증, 공격성, 질병의 증상 및/또는 증후군이 불안, 우울증, 공격성에 관한 것이거나 이와 함께 동반이환을 나타내는 중추신경계의 장애(자폐 스펙트럼 장애, 강박 장애, 다양한 형태의 다운 증후군, 외상후 스트레스 장애), 공격적 행동 장애 및/또는 과민성, 행동 과잉활동 장애, 인지 장애 또는 다른 신경정신 장애의 치료 및/또는 예방에서 중추적으로 및/또는 말초적으로 작용하는 치료제인 V1a 수용체 길항제이다.

[0062] 본 발명은 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 생물학적 활성 대사물 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체에 관한 것이다:



[0063]

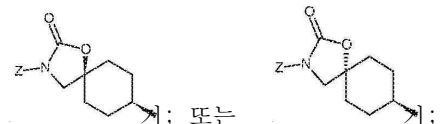
[0064] 상기 식에서,

[0065] 고리 A는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이며;

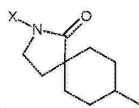
[0066] Y는 고리 B가 존재하는 경우에, -O-, -C(O)-, -CH₂-, -NH-, -C₁₋₄알킬-N(R¹⁸)- 또는 결합이거나, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, -N(C₁₋₄알킬)₂, C(O)OC₁₋₄알킬, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 또는 할로젠이며;

[0067] 고리 B는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로사이클릴 기이거나;

[0068] B-Y-A는 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일]; 또는



또는



[0069] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CF₃ 또는 CN이며;

[0070] R²는 수소 또는 C₁₋₄알킬 기이며;

[0071] R³은 NR⁴R⁵, OR⁶ 기 또는 할로젠이거나;

[0072] R² 및 R³은 공동으로 -O-(CH₂)_m-O-, 옥소 또는 =N-OH 기를 나타내며;

[0073] R⁴ 및 R⁵는 독립적으로, 수소; OH, 할로젠, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 NR⁸R⁹ 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬; Cy¹; C(O)R⁷; S(O₂)R¹⁰ 또는 C₂₋₄알킬닐 기이거나;

- [0074] R^4 및 R^5 는 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;
- [0075] R^6 은 수소; OH, 할로젠, Cy^2 , C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시-S(O)₂ 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; C(O) R^{13} ; Si(CH₃)₂-t-부틸 또는 C_{2-4} 알키닐 기이며;
- [0076] R^7 은 OH, CN, 할로젠, Cy^3 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알케닐, Cy^3 또는 N(C_{1-4} 알킬)₂ 기이며;
- [0077] R^8 및 R^9 는 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C(O)OR²¹ 기이며;
- [0078] R^{10} 은 C_{1-4} 알킬, OH 또는 $NR^{14}R^{15}$ 기이며;
- [0079] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이거나;
- [0080] R^{11} 및 R^{12} 는 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 선택적으로 치환된 헤테로사이클을 형성하며;
- [0081] R^{13} 은 CN 또는 $NR^{19}R^{20}$ 기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; Cy^3 또는 $NR^{16}R^{17}$ 기이며;
- [0082] R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0083] R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴 기이거나;
- [0084] R^{16} 및 R^{17} 은 이러한 것들이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하며;
- [0085] R^{18} 및 R^{21} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0086] R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0087] Cy^1 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기이며;
- [0088] Cy^2 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 사이클로알킬 기이며;
- [0089] Cy^3 은 선택적으로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기이며;
- [0090] X는 C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이며;
- [0091] Z는 C_{1-4} 알킬 기이며;
- [0092] m은 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0093] 본원에서 사용되는 일반적인 용어의 정의는, 고려되는 용어가 개별적으로 또는 다른 기와 조합하여 제시되든 지의 여부에 따라, 하기에 기술되어 있다.
- [0094] 용어 "사이클로알킬 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 3원 내지 8원, 바람직하게 3원 내지 6원, 포화되거나 불포화된, 바람직하게 포화된 카르보사이클릭 기를 지칭한다. 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 포함한다. 고리 A에서, 용어 "사이클로알킬 기"는 바람직하게 4원 내지 6원, 포화되거나 불포화된, 바람직하게 포화된 카르보사이클릭 기를 지칭한다. 예는 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실, 더욱 바람직하게 사이클로부틸 또는 사이클로헥실을 포함한다. 사이클로헥실 기가 특히 바람직하다. 용어 "치환된 사이클로알킬 기"는 바람직하게 같은자리 할로젠 치환을 갖는 사이클로알킬 기를 지칭한다.
- [0095] 용어 "아릴 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 6원 내지 14원, 바람직하게 6원 내지 제10원 방향족 카르보사이클릭 모이어티 또는 적어도 하나의 방향족 고리를 함유한 축합된

고리 시스템을 지칭한다. 예는 페닐, 벤질, 나프틸, 바이페닐, 안트릴, 아줄레닐, 또는 인다닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 페닐 기가 특히 바람직하다.

[0096] 용어 "헤테로사이클릴 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 3원 내지 8원, 바람직하게 4원 내지 7원, 포화되거나 불포화된, 바람직하게 포화된, 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 모노사이클릭, 바이사이클릭, 축합된 및/또는 브릿징된 고리 사이클을 지칭한다. 예는 옥시란, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페라진, 1,3-옥사졸리딘, 1,3-티아졸리딘, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 아제판, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 등, 바람직하게 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일, 더욱 바람직하게, 피페리디닐 또는 피페라지닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0097] 고리 A가 헤테로사이클릴일 때, 헤테로사이클릴은 바람직하게 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클릴 기를 지칭하며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 또는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착된다. 예는 아제티디닐, 1,3-디아제티디닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 1,3- 또는 1,4-디아제파닐. 바람직하게 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 피페리디닐이 특히 바람직하다.

[0098] Cy^1 또는 Cy^3 의 경우에, 헤테로사이클은 바람직하게 1개의 O를 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클릴 기, 더욱 바람직하게 옥세탄 또는 테트라하이드로피란을 지칭한다.

[0099] " R^4 및 R_5 가 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성할" 때, 헤테로사이클은 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 7원 포화된 고리, 더욱 바람직하게 피롤리딘, 3-옥사졸리딘, 1,3-티아졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴리닐 또는 티오모르폴린-1,1-디옥사이드를 지칭한다.

[0100] " R^{11} 및 R^{12} ", 또는 " R^{16} 및 R^{17} "이 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성할" 때, 헤테로사이클은 바람직하게 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 1,3-옥사졸리딘, 1,3-티아졸리딘 또는 티오모르폴린-1,1-디옥사이드를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0101] 용어 "헤테로아릴 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 단일 5원 내지 6원 고리를 함유한 사이클릭 방향족 기를 지칭하며, 여기서, 기에서 적어도 하나의 헤테로사이클릭 고리는 방향족이다. "6원 모노-헤테로아릴"은 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 단일 6원 고리인 모노사이클릭 방향족 기를 지칭한다. 예는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아지닐, 옥사지닐, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 단일 6원 모노-헤테로아릴 기는 1 또는 2개의 N을 함유한다. 바람직한 6원 고리는 피디닐, 더욱 바람직하게 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일이다. 피리딘-2-일이 특히 바람직하다. 용어 "5원 모노-헤테로아릴"은 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 단일 5원 고리인 모노사이클릭 방향족 기를 지칭한다. 바람직한 5원 모노-헤테로아릴 기는 2개의 N 및 1개의 O, 2개의 N 및 1개의 S, 2개의 N, 1개의 N 또는 1개의 S 또는 1개의 N 및 1개의 O를 함유한다. 예는 티오펜, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 1H-피라졸릴, 트리아졸릴, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 5원 고리는 이속사졸-3-일 및 1,3,4-옥사디아졸-5-일이다.

[0102] Cy^1 의 경우에, 헤테로아릴은 바람직하게 1 또는 2개의 N을 함유한 6원 모노-헤테로아릴 기, 더욱 바람직하게 피리딘, 피리미딘 또는 피라진을 지칭한다.

[0103] 고리 B가 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기일 때, 헤테로아릴 기는 바람직하게 3-클로로피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-2-일 또는 5-메틸이속사졸-3-일이다.

[0104] 용어 "결합"은 한 쌍의 전자가 2개의 원자 사이에 공유되는 단일 결합을 지칭한다.

[0105] 용어 " C_{1-4} 알킬 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 선형 또는 분지형, 단일 또는 다중 분지형, 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 1 내지 4개의 탄소 원자로 이루어진다. 예는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필 (이소프로필), n-부틸, 2-부틸 (2차-부틸) 또는 t-부틸 (3차-부틸) 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자로 이루어진 것이다. 메틸, 에틸 및 이소프로필 기가 더욱 바람직하다. 메틸 기가 특

히 바람직하다.

- [0106] 용어 " C_{2-4} 알케닐 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 1개의 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형, 단일 또는 다중 분지형, 탄화수소 라디칼을 지칭하고 2 내지 4개의 탄소 원자로 이루어진다. 예는 비닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 부텐-1-일 또는 부텐-3-일을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자로 이루어진 것이다. 비닐 기가 특히 바람직하다.
- [0107] 용어 " C_{2-4} 알킬닐 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 1개의 삼중 결합을 갖는 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 2 내지 4개의 탄소 원자로 이루어진다. 예는 에티닐, 프로피닐, 프로파르길, 1-부티닐, 2-부티닐, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 알킬닐 기는 3개의 탄소 원자로 이루어진 것이다. 프로파르길 기가 더욱 바람직하다.
- [0108] 용어 " C_{1-4} 알콕시 기"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 -O- C_{1-4} 알킬 기를 지칭하며, 여기서, C_{1-4} 알킬 기는 상기에서 규정된 바와 같다. 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, t-부톡시를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 알콕시 기는 메톡시, 프로폭시 또는 t-부톡시이다. 메톡시 및 t-부톡시 기가 특히 바람직하다.
- [0109] 용어 "Boc"는 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 t-부톡시카르보닐 기를 지칭한다.
- [0110] 용어 "할로젠"은 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게 불소, 염소 또는 브롬, 더욱 바람직하게 염소 또는 브롬을 지칭한다. 염소가 특히 바람직하다.
- [0111] 관련 기의 임의의 원자 상에서 용어 "선택적으로 치환된"은 하나 이상의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기, 옥소 기 또는 할로젠에 의한 치환을 지칭한다. 여기서, "하나 이상"은 1 내지 최고의 가능한 치환 수를 의미하며, 즉, 하나의 수소를 대체하는 것 내지 모든 수소를 대체하는 것을 의미한다. 제공된 원자 상의 1, 2 또는 3개의 치환이 바람직하다. 1 또는 2, 또는 1개의 치환이 더욱 더 바람직하다. 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기에 대한 하나의 치환이 특히 바람직하다. 표현 "할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬"은 바람직하게 C_{1-4} 알킬의 임의의 원자 상에 1, 2 또는 3개의 할로젠 치환을 갖는 C_{1-4} 알킬 기, 더욱 바람직하게 3개의 할로젠 치환체를 갖는 메틸 기를 지칭한다. CF_3 기가 특히 바람직하다.
- [0112] 용어 "염"은 약제학적으로 허용되는 및/또는 약제학적으로 허용되지 않는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 일반 화학식 (I)의 화합물의 생물학적 효능 및 성질을 보존하고 적합한 비독성 유기 또는 무기산 또는 유기 또는 무기염기와 함께 형성될 수 있는 통상적인 산부가염 및 염기부가염을 지칭한다. 산부가염의 예는 무기산, 예를 들어, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 설판산, 인산, 질산 및 과염소산으로부터 유도되고 다양한 유기산, 예를 들어, 비제한적으로 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 글리콜산, 페닐아세트산, 살리실산, 말론산, 말레산, 올레산, 파모산, 팔미트산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 글루탐산, 푸마르산, 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 염기부가염의 예는 암모늄-, 칼륨-, 나트륨- 및 4차 암모늄 하이드록사이드, 예를 들어, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드로부터 유도된 염이다. 이러한 염은 종종 이의 제조를 위해 사용되는 화합물보다 더욱 바람직한 용해도 성질을 나타내고, 이에 따라, 예를 들어, 액체 또는 에멀전 형태의 제조에서 사용하는 데 더욱 적합하다. 약제학적으로 허용되지 않는 염은 일반 화학식 (I)의 화합물의 정제 및 분리를 위해 바람직할 수 있고, 이에 따라, 또한 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0113] 용어 "프로드러그"는 그 자체가 치료 효과를 갖지 않고, 생체내 화학적 또는 대사 분해(생체내변환) 후에 치료 효과의 원인이 되는 "생물학적 활성 대사물"이 되는 이러한 기를 함유한 본 발명에 따른 일반 화학식 (I)의 화합물의 유도체를 지칭한다. 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물과 관련된 이러한 분해 기, 특히 프로드러그를 위해 적합한 것은 당해 분야에 공지되어 있고, 또한 본 발명의 화합물을 위해 적용될 수 있다[Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7:255-270].
- [0114] 일반 화학식 (I)의 화합물은 다양한 기하 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 특정의 일반 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라, 입체이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 화합물, 예를 들어 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 라세미체, 거울상이성질체의 비-라세믹 혼합물, 실질적으로 순수한 및 순수한 거울상이성질체는 또한 본 발명의 범위 내에 속한다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체는 5 중량%, 바람직하게 2 중량%, 가장 바람직하게 1 중량% 이하의 상응하는 반대 거울상이성질체를 함유한다.

- [0115] 광학 이성질체는 부분입체이성질체 염을 형성하기 위해 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 광학 활성 산 또는 염기를 사용함으로써 또는 공유 부분입체이성질체를 형성함으로써 라세믹 혼합물을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 산은 예를 들어, 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르설포산을 포함한다. 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 또는 분별 결정화와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 이의 물리적 및/또는 화학적 차이를 기초로 하여 개개 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 후속하여, 광학 활성 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체를 분리시키는 다양한 방법은 거울상이성질체의 분리를 최대화할 목적으로 유도체화에 의해 선택적으로 사용된 키랄 크로마토그래피(예를 들어, 키랄 HPLC 컬럼)를 포함한다. 적절한 키랄 HPLC 컬럼은 Diacel 컬럼, 예를 들어, CHIRALPAK 또는 CHIRALCEL 컬럼이며, 이는 요망되는 경우에 일상적으로 선택될 수 있다. 적용 가능한 경우에, 유도체화에 의해 수행된 효소 분리가 또한 이용될 수 있다. 일반 화학식 (I)의 광학 활성 화합물은 또한, 라세미체화 반응 조건 없이 키랄 합성을 이용하여 광학 활성 출발 물질을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0116] 키랄 화합물의 절대 배열은 문헌[Freedman et al., *Chirality* 2003, 15(9):743-58; Stephens et al., *Chirality* 2008, 20:643-663]에 기술된 VCD(진동 원편광 이색성 분광법(vibrational circular dichroism spectroscopy)) 방법에 의해 및/또는 키랄 화합물로부터 합성된 부분입체이성질체 쌍의 화합물의 ¹H NMR 분광학적 검정[Seco et al., *J Org Chem* 1999, 64:4669-4675; Seco et al., *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12:2915-2925; Latypov et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4741-4751]에 의해 결정되었다.
- [0117] 일반 화학식 (I)의 화합물은 다양한 다형체 형태로 존재할 수 있다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 다형성은 화합물이 하나 초과와 결정질 형태, 즉 다형체 형태로 결정화하는 능력이다. 특정 화합물의 다형체 형태는 동일한 화학식 또는 조성에 의해 규정되고, 2개의 상이한 화학적 화합물의 결정질 구조와 같은 이의 화학적 구조가 상이하다.
- [0118] 일반 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염은 또한, 용매화물 또는 수화물로서 존재할 수 있으며, 이는 또한 본 발명의 범위 내에 속한다. 용어 "용매화물"은 용매와 용질의 비-공유 조합을 지칭한다. 용어 "수화물"은 물과 용질의 비-공유 조합을 지칭한다.
- [0119] 본 발명은 또한 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로타그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체를 함유한 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0120] 본 발명은 또한, 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체를 함유한 약제 조성물의 화학적 및 약제학적 제조에 관한 것이다.
- [0121] 본 발명의 약제 조성물은 상이한 약제학적 투약 형태, 예를 들어, 비제한적으로, 고체 경구 투약 형태, 예를 들어, 정제(예를 들어, 협측, 설하, 발포제, 츠어블, 구강 분산 가능), 캡슐, 환제, 알약, 구강 분산 가능한 필름, 과립, 분말; 액체 제형, 예를 들어, 용액, 에멀전제, 현탁액, 시럽, 엘릭시르, 드롭(drop); 비경구 투약 형태, 예를 들어, 정맥내 주사, 근육내 주사, 피하 주사; 다른 투약 형태, 예를 들어, 점안액, 반고체 안구 제제, 반고체 피부 제제(예를 들어, 연고, 크림, 페이스트), 경피 치료 시스템, 좌제, 직장 캡슐, 직장 용액, 에멀전 및 현탁액, 등으로서 제형화될 수 있다.
- [0122] 본 발명의 일 구현예는 소아 사용을 위한 약제 조성물, 예를 들어, 비제한적으로, 용액, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 현탁액 제조를 위한 분말, 분산 가능한 또는 발포 정제, 츠어블 정제, 경구분산 가능한 정제, 정제 또는 코팅된 정제, 스프링클 경구 분말 또는 과립, 캡슐에 관한 것이다.
- [0123] 본 발명의 약제 조성물은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 에멀전화, 현탁화, 미세캡슐화, 동결건조, 압출 및 구상화, 적층, 필름 코팅, 과립화, 캡슐화, 당의정화, 또는 가압에 의해 제조될 수 있다.
- [0124] 본 발명의 약제 조성물은 약제학적으로 허용되는 약제학적 형태에 활성 물질의 도입을 증진시키는, 결합제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 부형제를 사용하여 일반적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 모드에 따른다. 당해 분야에 널리 공지된 임의의 기술 및 부형제가 사용될 수 있다.
- [0125] 제제에 적용 가능한 부형제는 하기 카테고리, 예를 들어, 비제한적으로 정제 및 캡슐 충전제, 정제 및 캡슐 결

합제, 변형된 방출제, 봉해제, 활택제, 윤활제, 감미제, 맛-차폐제, 착향제, 코팅 물질, 계면활성제, 안정화제, 보존제 또는 항산화제, 완충제, 착화제, 습윤화 또는 에멀전화제, 삼투압을 조정하기 위한 염, 동결건조 부형제, 미세캡슐화제, 연고 물질, 침투 인헨서, 가용화제, 용매, 좌제 물질, 현탁화제로부터 선택될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 예를 들어, 전분, 미정질 셀룰로오스, 탈크, 글루코오스, 락토오스, 젤라틴, 실리카, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 셀룰로오스 유도체, 나트륨 클로라이드, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 및 등일 수 있다.

[0126] 본 발명의 다른 구현예는 비제한적으로, 친수성 폴리머, 핫멜트 압출 부형제, 계면활성제, 완충제, 착화제, 에멀전화제, 동결건조 보조제, 봉해제, 미세캡슐화제, 침투 인헨서, 가용화제, 보조용매, 현탁제와 같은, 활성 성분(들)의 용해도, 용해, 침투, 흡수 또는 생체이용률을 개선시킬 수 있는 특정 부형제의 사용에 관한 것이다.

[0127] 상술된 부형제 및 다양한 제조 방법은 단지 예시적인 예이다. 당해 분야에 공지된 다른 물질 및 공정 기술이 또한 사용될 수 있다.

[0128] 용어 "V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환" 또는 "중추 및/또는 말초 변환, 바람직하게 V1a 수용체의 길항과 관련된 질병 또는 질환"은 여성 성기의 다양한 병리학적 질환, 혈압 조절의 장기 질환, 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환, 불안, 우울증, 공격성, 질환의 증상 및/또는 증후군 중 하나가 불안, 우울증, 공격성과 관련되거나 이와 동반이환을 나타낼 수 있는 중추신경계의 장애(자폐 스펙트럼 장애, 강박 장애, 다양한 형태의 다운 증후군, 외상후 스트레스 장애), 공격적 행동 장애 및/또는 과민성, 행동 과잉활동 장애, 인지 장애 또는 다른 신경정신 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 지칭한다.

[0129] 여성 성기의 다양한 병리학적 질환은 월경 불순(1차 및/또는 2차) 또는 성기능 장애를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0130] 혈압 조절의 장기 질환은 고혈압 및/또는 만성 심부전을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0131] 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환은 요붕증, 신부전, 신장 증후군 또는 간경변을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0132] 질환의 증상 및/또는 증후군 중 하나가 불안, 우울증, 공격성과 관련이 있거나 이와 동반이환을 나타낼 수 있는 중추신경계의 장애는 자폐 스펙트럼 장애(잘 기능하는 자폐증, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달장애-달리 특정되지 않음(PDD-NOS), 자폐 스펙트럼 장애(ASD) 및 이의 다양한 증후군 형태; 취약 X 증후군, 프라더-윌리 증후군, 레트 증후군, 결절성 경화증), 강박 장애(OCD), 다양한 형태의 다운 증후군 및 외상후 스트레스 장애(PTSD)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0133] 공격적 행동 장애 및/또는 과민성은 ASD, 헌팅턴병 또는 상이한 형태의 조현병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0134] 행동 과잉활동 장애는 주의력 결핍 과잉행동 장애를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0135] 인지 장애는 치매, 경미한 인지 장애, 조현병과 관련된 인지 손상 또는 알츠하이머병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0136] 다른 신경정신 장애는 조현병 및 관련된 질병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0137] 일 구현예에서, V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환 또는 중추 및/또는 말초 조절과 관련된 질병 또는 질환, 바람직하게 V1a 수용체의 길항은 자폐 스펙트럼 장애를 지칭한다.

[0138] 본 발명은 V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환을 치료하고/하거나 예방하는 방법으로서, 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체, 바람직하게 포유동물, 더욱 바람직하게 인간에 치료학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체를 단독으로 또는 적어도 하나의 치료학적으로 허용되는 부형제와 함께 약제학적 제형 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0139] 본 발명은 여성 성기의 다양한 병리학적 질환, 혈압 조절의 장기 질환, 바소프레신의 부적절한 분비로부터 형성된 질환, 불안, 우울증, 공격성, 질환의 증상 및/또는 증후군 중 하나가 불안, 우울증, 공격성과 관련이 있거나 이와 동반이환을 나타낼 수 있는 중추신경계의 장애(자폐 스펙트럼 장애, 강박 장애, 다양한 형태의 다운 증후군, 외상후 스트레스 장애), 공격적 행동 장애 및/또는 과민성, 행동 과잉활동 장애, 인지 장애 또는 다른 신경

정신 장애, 또는 이러한 질병들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환으로 고통 받는 대상체, 바람직하게 포유동물, 더욱 바람직하게 인간의 치료를 위한 방법에 관한 것이다. 이러한 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게 포유동물, 더욱 바람직하게 인간에 치료학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체의 투여를 포함한다. 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게 포유동물, 더욱 바람직하게 인간에 치료학적 유효량의, 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체를 포함하는 약제 조성물의 투여를 포함할 수 있다.

[0140] 본 발명은 V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체의 용도에 관한 것이다.

[0141] 용어 "치료"는 특정 병리학적 질환의 완화, 질환의 증상 중 하나 이상의 제거 또는 감소, 질병 상태의 진행의 둔화 또는 제거, 및 이미 질병으로 고통 받거나 진단된 환자 또는 대상체의 병리학적 질환의 재발의 예방 또는 지연을 지칭한다. "예방"(또는 질병 발병의 예방 또는 지연)은 통상적으로, 이미 발병된 질병 또는 질환을 갖는 환자에게 제공되는 것과 동일하거나 유사한 방식으로 약물을 투여함으로써 수행된다.

[0142] 용어 "치료학적 유효량"은 질병 또는 병리학적 질환 또는 부작용의 치료, 치유, 예방 또는 개선을 야기시키고 이러한 양을 수용하지 않은 상응하는 대상체와 비교하여 질병 또는 병리학적 질환의 진행을 감소시키는 활성 물질의 양을 지칭한다. 이러한 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 향상시키기 위한 유효량을 포함한다. 치료법에서 사용하기 위해, 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체뿐만 아니라 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염은 원료 화학물질로서 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 또한, 활성 물질은 약제 제형으로서 이용 가능하게 제조될 수 있다. 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체의 정확한 치료학적 유효량은 치료될 대상체(환자)의 연령 및 체중, 치료를 필요로 하는 질병의 정밀한 타입 및 이의 심각성, 의약품의 특성 및 투여 경로를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다수의 인자에 따른다.

[0143] 용어 "포유동물"은 인간을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 "포유류" 부류의 임의의 구성원을 지칭한다.

[0144] 본 발명은 또한, 중추 및/또는 말초 변환, 바람직하게 V1a 수용체의 길항과 관련된 질병 또는 질환의 치료를 위해 적합한 일반 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 이의 기하 이성질체 및/또는 이의 입체이성질체 및/또는 이의 거울상이성질체 및/또는 이의 라세미체 및/또는 이의 부분입체이성질체 및/또는 이의 프로드러그 및/또는 이의 용매화물 및/또는 이의 수화물 및/또는 이의 다형체를 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0145] 본 발명의 화합물은 또한, 중추 및/또는 말초 질환으로 고통 받는 인간을 포함하지만 이로 제한되지 않는 포유동물에서 본 발명의 하나 이상의 화합물과 또는 하나 이상의 다른 활성 물질(예를 들어, 정신억제제, 정신부활제, 혈압강화제, 경련제, 항간질제 또는 다른 제제)과 조합하여 사용될 수 있으며, 여기서, 중추 및/또는 말초 변환, 바람직하게 V1a 수용체의 길항은 치료 이점을 갖는다.

[0146] 정신억제제는 항정신병약, 항불안제, 및 진정수면제 또는 마취제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0147] 항정신병약은 통상적 및 비통상적인 항정신병약, 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 페노티아진(클로르프로마진, 프로마진, 레보메프로마진, 아세프로마진, 트리플루프로아진, 시아메마진, 클로르프로에타진, 프로티펜딜), 피페라진-유도 페노티아진(딕시라진, 플루페나진, 페라진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오프로파제이트, 트리플루오페라진, 아세토페나진, 티오프로페라진, 부타페라진, 페라진), 피페리딘-유도 페노티아진(페리시아진, 티오리다진, 메소리다진, 피포티아진), 티옥산텐(클로르프로텍센, 클로펜텍솔, 플루펜텍솔, 티오틱센, 주클로펜텍솔), 부티로페논 유도체(할로페리돌, 트리플루피돌, 멜페론, 모페론, 피팜페론, 브롬페리돌, 벤페리돌, 드로페리돌, 티미페론, 플루아니손), 디페닐부틸피페리딘 유도체(플루스피릴렌, 펜플루리돌, 피모지드), 디아제핀-,

옥사제핀- 또는 티아제핀 유도체(클로자핀, 올란자핀, 클로티아핀, 쿠에티아핀, 록사핀, 아제나핀), 인돌 유도체(세르트인돌, 지프라스돈, 루라지돈, 몰린돈, 옥시페르틴), 벤즈아미드 유도체(술피리드, 술티로프리드, 티아프리드, 레목시프리드, 아미술프리드, 베탈리프리드, 네모나프리드, 베라술피리드) 또는 다른 제제(리스페리돈, 아리피프라졸, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 메토클로프라미드, 모사프라민, 일로페리돈, 팔리페리돈, 아목사핀, 암페로시드, 페로스피론, 카르피프라민, 클로카르파민, 테트라베나진, 리튬)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0148] 항불안제는 벤조디아제핀(디아제팜, 클로로디아제폭사이드, 메다제팜, 옥사제팜, 칼륨 클로라제페이트, 로라제팜, 아디나졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 케타졸람, 프라제팜, 알프라졸람, 할라제팜, 피나제팜, 카마제팜, 노르다제팜, 플루디아제팜, 에틸 로플라제페이트, 에티졸람, 클로티아제팜, 록사졸람, 토피조팜), 디페닐메탄 유도체(하이드록시진, 캅토디암), 카르바메이트(메프로바메이트, 에미카메이트, 메부타메이트), 디벤조바이사이클로 옥타디엔 유도체(벤조퀴논), 아자스피로르-디온(부스피론), 다른 제제(메페녹살론, 게도카르닐, 에티폭신, 파보모티졸, 트리메토신), GABA-매개 억제제를 증가시킴으로써 작용하는 유도체 또는 세로토닌 수용체에 작용하는 화합물, 및 다른 GABA성 제제(예를 들어, GABA $\alpha 5$ NAM, 예를 들어, 바스미사닐, GABA $\alpha 5$ PAM, 예를 들어, RG7816)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0149] 진정 수면제 또는 마취제는 신경 안정제(펜토바르비탈, 아모바르비탈, 부토바르비탈, 바르비탈, 아프로바르비탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 비닐비탈, 빈바르비탈, 시클로바르비탈, 헵타바르비탈, 레포살, 메토헥시톨, 헥소바르비탈, 티오펜탈, 에탈로바르비탈, 알로바르비탈, 프록시바르비탈), 알데하이드(클로랄 수화물, 클로랄로돌, 아세틸글리신아미드 클로랄 수화물, 디클로랄페나존, 파르알데하이드), 벤조디아제핀(플루라제팜, 니트라제팜, 플루니트라제팜, 에스타졸람, 트리아졸람, 로르메타제팜, 테마제팜, 미다졸람, 브로티졸람, 쿠아제팜, 로프라졸람, 독세파제팜, 시놀라제팜), 피페리딘은 유도체(글루테티미드, 메티프릴론, 피리틸디온), 시클로피롤론 벤조디아제핀 유도체(조피클론, 졸피뎀, 잘레플론, 에스조피클론), 멜라토닌 수용체 효능제(멜라토닌, 라멜테온) 또는 다른 최면제 및 진정제(메타쿠알론, 클로메티아졸, 브로미소발, 카르브로말, 스코폴라민, 프로피오마진, 트리클로포스, 에트클로르비놀, 발레리아나에 라디스(Valerianae Radix), 헥사프로피메이트, 브로마이드, 아프로날, 발록타미드, 메틸펜타놀, 니아프라진, 텍스메데토미딘)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0150] 정신부활제는 정신자극제 또는 항우울제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0151] 정신자극제는 중추적으로 작용하는 교감 신경 흥분제(암페타민, 텍스암페타민, 메트암페타민, 메틸페니데이트, 페몰린, 펜캄파민, 모다피닐, 페노졸론, 아토목세틴, 페네티린, 텍스메틸페니데이트, 리스텍삼페타민), 항치매제 또는 다른 정신자극제(카페인, 프로펜도필린, 메클로페녹세이트, 피리티놀, 프라세탐, 데아놀, 피펙시드, 시토콜린, 옥시라세탐, 피리수다놀, 리노피르딘, 니조페논, 아니라세탐, 아세틸카르니틴, 이데베논, 프롤린탄, 피프라드롤, 프라미라세탐, 아드라피닐, 빈포세틴, 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 이피다크린, 메만틴, 메비카르, 페니부트)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0152] 항우울제는 비-선택적 모노아민 재흡수 억제제(데시프라민, 이미프라민, 이미프라민 옥사이드, 클로미프라민, 오피프라몰, 트리미프라민, 로페프라민, 디벤제핀, 아미트립틸린, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 독세핀, 이프린돌, 멜리트라센, 부트립틸린, 도솔레핀, 아목사핀, 디메타크린, 아민틴, 마프로틸린, 퀴누프라민), 세로토닌 조절인자 및 자극제(빌라조돈, 보르티옥세틴), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(지멜린, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 알라프로클레이트, 플루복사민, 에토펜리돈, 시탈로프람, 에스시탈로프람), 비-선택적 하이드라지드-유도된 모노아민 옥시다아제 억제제(이소카르복사지드, 니알라미드, 페넬진, 트라닐시프로민, 이프로니아지드, 이프로클로시드), 비-하이드라지드 모노아민 옥시다아제 억제제(모클로베미드, 톨록사톤) 또는 다른 제제(옥시트립탄, 트립토판, 미안세린, 노미펜신, 트라조돈, 네파조돈, 미나프린, 비페멜란, 빌록사진, 옥사플로잔, 미르타자핀, 메디폭사민, 티아네펜, 피바가빈, 벤라팍신, 밀나시프란, 레복세틴, 피라지돌, 돌록세틴, 아고멜라틴, 데스벤라팍신, 부프로피온, 게피론, 하이페리시 헤르바 엑스트라툼(Hyperici herba extractum))를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0153] 혈압강화제는 β 수용체 차단제, 티아지드 이뇨제, 안지오텐신-전환-효소 억제제, 칼슘 길항제, 안지오텐신 수용체 길항제(로사르탄), 라우윌피아 알칼로이드(레신나민, 레세르핀, 데세르피딘, 메토세르피딘, 비에타세르핀), 메틸 도파, 이미다졸린 수용체 효능제(클로니딘, 구안파신, 톨로니딘, 목소니딘, 릴메니딘), 강글리온 차단 항아드레날린제(설포늄 유도체 트리메타판, 2차 및 3차 아민 메카밀아민), 말초 작용 항아드레날린제, 알파-아드레날수용체 차단제(프라조신, 인도라민, 트리마조신, 독사조신, 우라피딜), 구아니딘 유도체(베타니딘, 구아네티딘, 구아녹산, 데브리소퀸, 구아노클로르, 구아나조딘, 구아녹사벤즈), 세동맥 평활근에 작용하는 제제,

티아지드 유도체 디아족사이드, 하이드라지노프탈라진 유도체(디히드랄라진, 히드랄라진, 엔드랄라진, 카드랄라진), 피리미딘 유도체 미녹시딜, 니트로페리시아나이드 유도체 니트로프루시드, 구아니딘 유도체 피나시딜, 비-라우필로아 알칼로이드 베라트륨, 티로신 하이드록실라아제 억제제 메티로신, MAO 억제제 파르기닐, 세로토닌 길항제 케탄세린, 또는 다른 혈압강하제(보센탄, 암프브리센탄, 시탁센탄, 마시텐탄, 리오시구아트) 및 이뇨제와 이러한 물질의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0154] 경련제 또는 진경제는 말초 근육 이완제, 쿠라레 알칼로이드, 콜린 유도체, 다른 4차 암모늄 근육 이완제(관쿠로늄, 갈라민, 베쿠로늄, 아트라쿠늄, 핵사플루로늄, 피페쿠로늄 브로마이드, 독사쿠륨 클로라이드, 과자디늄 브로마이드, 로크로늄 브로마이드, 미바쿠륨 브로마이드, 시사트라쿠륨, 보톨리늄 독소), 중추신경계 근육 이완제, 카르밤산 에스테르(헨프로바메이트, 카리소프로돌, 메토카르바몰, 스티라메이트, 페바르바메이트), 옥사졸-, 티아진- 및 트리아진 유도체(클로르메자논, 클로르족사존), 항히스타민과 관련된 에테르(오르페나드린, 구아이페네신) 및 다른 히스타민제(예를 들어, 하스타민 H3 수용체 길항제/억 효능제, 예를 들어, 시프록시판, 티오펜라미드, 피톨리산트, 클로벤프로피트, ABT-239, 코네신, A-349,821, 베타히스틴), 다른 중추작용제(centrally acting agent)(바클로펜, 아르바클로펜, 티자니딘, 프리디놀, 톨페리손, 티오킨코시드, 메페네신, 테르타제팜, 시클로벤자프린, 페니라미돌), 직접 작용 근육 완화 단트롤렌 및 이의 유도체, GABAA-매개 역제를 증가시키거나 Na^+ 의 전달을 감소시킴으로써 작용하는 화합물(페니토인, 카르바마제핀, 라모트리진, VPA), 감마-아미노부티르산 유도체(비가바트린, 가바펜틴), 다른 GABA성 제제(예를 들어, GABAB PAM, 예를 들어, ADX71441), 3차 아미노기를 갖는 에스테르(옥시펜시클리민, 카밀로핀, 메베베린, 트리메부틴, 로시베린, 디시클로베린, 디헥시베린, 디페메린, 피페리도라이트), 4차 암모늄 화합물(벤질론, 글리코피로늄, 옥시페노늄, 펜티에네이트, 프로판텔린, 오티로늄 브로마이드, 메탄텔린, 트리디헥세틸, 이소프로파미드, 헥소시클리움, 폴딘, 메펜졸레이트, 베보늄, 피펜졸레이트, 디페마닐, 에메토늄 요오다이드, 디에모늄 요오다이드, 프리피늄 브로마이드, 티메피늄 브로마이드 및 펜피베리늄), 3차 아민을 갖는 아미드(astra 1397, 니코페타미드, 티로프라미드), 과파베린 및 이의 유도체(드로타베린, 목사베린, 에타베린), 세로토닌 수용체에 대해 작용하는 제제(알로세트론, 테가세로드, 실란스테론, 프루칼로프라이드), 기능성 위장 장애의 다른 제제(헨피프란, 디이소프로민, 클로르벤족사민, 피나베륨, 페노베린, 이단프라민, 프록사졸, 알베린, 트레피부톤, 이소메탐펜, 카로베린, 플로로글루시놀, 실리곤, 트리메틸디페닐프로필아민), 숙신이미드 유도체(에토숙시미드, 펜숙시미드, 메숙시미드) 또는 벨라돈나 알칼로이드 및 이의 유도체(아트로핀, 히오스시아민, 부틸스코폴라민, 메틸아트로핀, 메틸스코폴라민, 펜토늄, 시메트로프 브로마이드)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0155] 항간질제는 바르비투레이트 및 이의 유도체(메틸페노바르비탈, 페노바르비탈, 프리미돈, 바르벡사클론, 메타르비탈), 히단토인 유도체(에토티온, 페니토인, 아미노(디페닐히단토인) 발레르산, 메페니토인, 포스페니토인), 옥사졸리딘 유도체(파라메타디온, 트리메타디온, 에타디온), 숙신이미드 유도체(에토숙시미드, 펜숙시미드, 메숙시미드), 벤조디아제핀 유도체 클로나제팜, 카르복사미드 유도체(카르바마제핀, 옥카르바제핀, 루피나미드), 지방산 유도체(발프로산, 발프로미드, 아미노부티르산, 비가바트린, 프로가비드, 티아가빈) 및 다른 항간질제(술티암, 페나세미드, 라모트리진, 펠바메이트, 토피라메이트, 가바펜틴, 페네투리드, 레베티라세탐, 조니사미드, 프레가발린, 스티리펜톨, 라코사미드, 카리스바메이트, 레티가빈, 브리바라세탐, 베클라미드)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0156] 다른 제제는 의료 제품(프로바이오틱, 소화 보조제/소화제, 식물 추출물), 비타민(수용성 및 지용성 둘 모두, 예를 들어, 비제한적으로, 비타민 A, D3, E, K, B1, B5, B6, B12, C 또는 이들의 유도체) 및 영양 보조제(코엔자임, 예를 들어, Q10, 플라보노이드, 예를 들어, 레스베라트롤, 레시틴, 지방산 ω -3 및 ω -6을 포함하는 불포화 지방산)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0157] 본 발명의 화합물은 또한 V1a 수용체 기능과 관련된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 포스포디에스테라아제 5 이소엔자임 억제제(PDE5), 산화질소 도너, 사이클로옥시게나아제 억제제, 다른 V1a 수용체 길항제(예를 들어, 발로박탄) 또는 L-아르기닌과 함께 사용될 수 있다.

[0158] 병용 조성물은 단일 투약 형태로 또는 별도로 다른 활성 물질과 함께 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 병용 조성물은 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0159] 적합한 투약 형태는 경구, 직장, 점막, 경피 또는 내장 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 척수내 주사뿐만 아니라 관절내, 척추강내, 직접 심실내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사 및 안약을 포함하는 비경구 투여를 포함한다.

[0160] 대안적으로, 화합물은 전신이 아닌 국소로, 예를 들어, 신장 또는 심장에 화합물의 직접 주사에 의해, 종종 변

형된 방출 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 약물은 타겟화된 담체 시스템, 예를 들어, 조직-특이적 항체 캡슐화된 리포솜으로 투여될 수 있다. 리포솜은 타겟 장기로 활성 물질을 선택적으로 전달하며, 이러한 장기를 이를 흡수한다.

- [0161] 약제 조성물은 다양한 방식으로 및 약제학적 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 적절한 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 용량은 광범위하게 달라질 수 있고, 질병 단계, 치료되는 환자의 상태 및 체중, 및 활성 물질에 대한 민감성, 투여 요법의 방식, 및 일일 치료 횟수와 관련하여 개체 요구에 따라 조정되어야 한다.
- [0162] 단순 투여를 위해, 약제 조성물이 1회 또는 소수의 이의 배수, 또는 절반, 1/3 1/4로 투여되는 약물의 양을 함유한 투약 단위로 이루어진 것이 바람직하다. 이러한 투약 단위는 예를 들어, 요망되는 양의 약물을 측정하기 위해 정제의 절반 또는 1/4-분할을 용이하게 하도록 절반 또는 1/4 그루브가 제공될 수 있는 정제이다.
- [0163] 본 발명에 따른 활성 물질을 함유한 약제 조성물은 일반적으로 투약 단위 당 0.01 내지 500 mg의 활성 물질을 함유한다. 물론, 또한 각 제형에서 활성 물질의 양이 상기 상한 또는 하한을 초과하는 것이 가능하다.
- [0164] 일반 화학식 (I)의 화합물의 추가의 바람직한 기는 하기에 기술되는 고리 A, 고리 B, X, Y, Z, R^1 내지 R^{21} , Cy^1 내지 Cy^3 및 m의 각 구현예가 선택적으로 조합된 것이다. 하기에서 규정되는 바와 같은 고리 A, 고리 B, X, Y, Z, R^1 내지 R^{21} , Cy^1 내지 Cy^3 또는 m의 바람직한, 더욱 바람직한 또는 가장 바람직한 구현예의 임의의 조합은 또한 화학식 (I)의 화합물의 바람직한, 더욱 바람직한 및 가장 바람직한 기이다.
- [0165] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 4 내지 6원 포화된 카르보사이클이다.
- [0166] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 사이클로부틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0167] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 사이클로헥실이다.
- [0168] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클릴 기이며, 여기서, 고리 A는 Y에 고리 질소를 통해 부착된다.
- [0169] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클릴 기이며, 여기서, 고리 A는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 고리 질소를 통해 부착된다.
- [0170] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 아제티디닐, 1,3-디아제티디닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 1,3- 또는 1,4-디아제파닐이며, 여기서, 고리 A는 Y에 고리 질소를 통해 부착된다.
- [0171] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 A는 아제티디닐, 1,3-디아제티디닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 1,3- 또는 1,4-디아제파닐이며, 여기서, 고리 A는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 고리 질소를 통해 부착된다.
- [0172] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식의 화합물에서 고리 A는 아제티딘-1,3-디일, 피페리딘-1,4-디일 또는 피페라진-1,4-디일이며, 여기서, 고리 A는 Y에 또는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 고리 질소를 통해 부착된다.
- [0173] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 아릴 기이다.
- [0174] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0175] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 기이다.
- [0176] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 아자바이사이클로[2.2.2]옥틸이다.
- [0177] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는

테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일-2-온, 피페리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일 또는 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일이다.

- [0178] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기이다.
- [0179] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 단일 6원 또는 5원 모노 헤테로아릴 기이다.
- [0180] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 선택적으로 치환된 피리디닐, 피리미디닐 또는 이속사졸릴이다.
- [0181] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 3-클로로피리딘-2-일, 3-메틸-피리딘-2-일, 피리미딘-2-일 또는 5-메틸-이속사졸-3-일이다.
- [0182] 본 발명의 특정의 가장 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 고리 B는 피리딘-2-일이다.
- [0183] 본 발명의 특정 구현예에서, 고리 B가 존재하는 경우에, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 -O-이다.
- [0184] 본 발명의 특정 구현예에서, 고리 B가 존재하는 경우에, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 -C(O)-이다.
- [0185] 본 발명의 특정 구현예에서, 고리 B가 존재하는 경우에, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 -CH₂-이다.
- [0186] 본 발명의 특정 구현예에서, 고리 B가 존재하는 경우에, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 -NH-이다.
- [0187] 본 발명의 특정 구현예에서, 고리 B가 존재하는 경우에, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 -C₁₋₄알킬-N(R¹⁸)-이다.
- [0188] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 고리 B가 존재하는 경우에, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 단일 결합이다.
- [0189] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, -N(C₁₋₄알킬)₂, C(O)OC₁₋₄알킬, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 또는 할로젠이다.
- [0190] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알콕시 기이다.
- [0191] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, C₁₋₃알킬 기이다.
- [0192] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 메틸, 에틸, 또는 프로필 기이다.
- [0193] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, C₁₋₃알콕시 기이다.
- [0194] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 메톡시 또는 에톡시 기이다.
- [0195] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는 고리 B가 존재하지 않는 경우에, CF₃ 기이다.
- [0196] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, -N(C₁₋₄알킬)₂, C(O)OC₁₋₄알킬, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기를 지칭한다.
- [0197] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 디메틸아민, C(O)OC₁₋₄알킬 및 CF₃ 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기를 지칭한다.
- [0198] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 할로젠으로

선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기를 지칭한다.

- [0199] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, CF_3 기 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기를 지칭한다.
- [0200] 본 발명의 특징의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, CF_3 기 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기를 지칭한다.
- [0201] 본 발명의 특징의 더욱더 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 Y는, 고리 B가 존재하지 않는 경우에, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시 및 에톡시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기를 지칭한다.
- [0202] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 사이클로부틸 또는 사이클로헥실이며, Y는 $-N(C_{1-4}알킬)_2$, $-C(O)OC_{1-4}알킬$, CF_3 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기를 지칭하며, 고리 B는 존재하지 않는다.
- [0203] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 사이클로부틸 또는 사이클로헥실이며, Y는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 기 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기를 지칭하며, 고리 B는 존재하지 않는다.
- [0204] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 사이클로부틸 또는 사이클로헥실이며, Y는 -O- 또는 결합이며, 고리 B는 선택적으로 치환된 페닐, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 3-클로로-피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-2-일, 피리미딘-2-일 또는 5-메틸이속사졸-3-일이다.
- [0205] 본 발명의 특징의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 사이클로헥실이며, Y는 -O-이며, 고리 B는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 3-클로로-피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-2-일, 피리미딘-2-일 또는 5-메틸이속사졸-3-일이다.
- [0206] 본 발명의 특징의 가장 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 사이클로헥실이며, Y는 -O-이며, 고리 B는 피리딘-2-일이다.
- [0207] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 아제티딘-1,3-디일, 피페리딘-1,4-디일 또는 피페라진-1,4-디일이며, 여기서, 고리 A는 Y에 또는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 고리 질소를 통해 부착되며, Y는 -O- 또는 결합이며, 고리 B는 선택적으로 치환된 페닐, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 3-클로로-피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-2-일, 피리미딘-2-일 또는 5-메틸이속사졸-3-일이다.
- [0208] 본 발명의 특징의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 피페리딘-1,4-디일 또는 피페라진-1,4-디일이며, 여기서, 고리 A는 Y에 또는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 고리 질소를 통해 부착되며, Y는 -O- 또는 결합이며, 고리 B는 피리딘-2-일 또는 피리딘-3-일이다.
- [0209] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, 고리 A는 사이클로부틸, 사이클로헥실 또는 피롤리딘이며, Y는 $-C(O)-$ 이며, 고리 B는 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페라지닐 또는 피리딘-3-일이다.
- [0210] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 B-Y-A는 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일], 3-위치에서 C_{1-4} 알킬에 의해 치환된 1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온-8-일, 또는 2-위치에서 C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에 의해 치환된 2-아자스피로[4.5]데칸-1-온-8-일을 나타낸다.
- [0211] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 B-Y-A는 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일], (5S,8S)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온-8-일, (5R,8R)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온-8-일, (5R,8R)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온 또는 (5S,8S)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온을 나타낸다.
- [0212] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 수소이다.

- [0213] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 할로젠이다.
- [0214] 본 발명의 특성의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 염소, 브롬 또는 불소이다.
- [0215] 본 발명의 특성의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 염소이다.
- [0216] 본 발명의 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 C_{1-4} 알킬이다.
- [0217] 본 발명의 특성의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 메틸이다.
- [0218] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 C_{1-4} 알콕시이다.
- [0219] 본 발명의 특성의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 메톡시이다.
- [0220] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 CF_3 이다.
- [0221] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^1 은 CN이다.
- [0222] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며, R^3 은 NR^4R^5 , OR^6 기 또는 할로젠이다.
- [0223] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬이며, R^3 은 NR^4R^5 , OR^6 기 또는 할로젠이다.
- [0224] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 , OR^6 기 또는 할로젠이다.
- [0225] 본 발명의 특성의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 또는 OR^6 기이며, 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의에서 위치 5에서의 탄소의 절대 배열은 (R)이다.
- [0226] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 또는 OR^6 기이며, 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의에서 위치 5에서의 탄소의 절대 배열은 (S)이다.
- [0227] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 또는 OR^6 기이다.
- [0228] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이다.
- [0229] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 및 R^5 는 수소이다.
- [0230] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0231] 본 발명의 특성의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 이소프로필 기이다.
- [0232] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 및 R^5 는 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0233] 본 발명의 특성의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여

기서, R^4 및 R^5 는 독립적으로, 메틸, 에틸 또는 이소프로필 기이다.

- [0234] 본 발명의 특징의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 및 R^5 는 메틸 기이다.
- [0235] 본 발명의 특징 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 OH-치환된 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0236] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸-기이다.
- [0237] 본 발명의 특징 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 할로-치환된 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0238] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 트리플루오로-치환된 C_{1-2} 알킬 기이다.
- [0239] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 메틸-사이클로프로필 기이다.
- [0240] 본 발명의 특징 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 4-플루오로페닐-치환된 메틸 또는 에틸 기이다.
- [0241] 본 발명의 특징 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 NR^8R^9 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서, R^8 및 R^9 는 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬 기 또는 $C(O)OR^{21}$ 기이다.
- [0242] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 NR^8R^9 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서, R^8 은 수소이며, R^9 는 $C(O)OR^{21}$ 기이다.
- [0243] 본 발명의 특징 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 NR^8R^9 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서, R^8 및 R^9 는 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0244] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 아미노메틸 또는 -에틸 기이다.
- [0245] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 디메틸아미노-메틸 또는 -에틸 기이다.
- [0246] 본 발명의 특징 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 Cy^1 이다.
- [0247] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 4,4-디플루오로-사이클로헥실, 옥세탄-2-일 또는 테트라하이드로피라닐이다.
- [0248] 본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여

기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 피리딘-2-일, 피리미딘-2-일 또는 피라진-2-일이다.

[0249] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필 기이다.

[0250] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 OH, CN, 할로젠, Cy^3 또는 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0251] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 OH, CN 또는 트리플루오로로 치환된 메틸, 에틸 또는 이소프로필 기이다.

[0252] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 메틸 또는 에틸이며, 여기서, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로, 수소 또는 메틸이거나, R^{11} 및 R^{12} 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 모르폴린-4-일 또는 4-메틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0253] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 아미노메틸 기이다.

[0254] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 디메틸아미노메틸 기이다.

[0255] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 페닐 및/또는 NH_2 -치환된 메틸이다.

[0256] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 t-부톡시 기이다.

[0257] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 비닐 기이다.

[0258] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 Cy^3 기이다.

[0259] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 4-플루오로페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 디할로-사이클로부틸 또는 사이클로헥실, 옥세타닐, 테트라하이드로피란-4-일, 4-메틸-피페리딘, 또는 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일이다.

[0260] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소이며, R^5 는 $C(O)R^7$ 기이며, 여기서, R^7 은 디메틸아미노 기이다.

[0261] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수소 또는 메틸이며, R^5 는 $-S(O_2)R^{10}$ 이며, 여기서, R^{10} 은 메틸, OH, NH_2 , NH -t-부틸 또는 디메틸아미노 기이다.

[0262] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 수

소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며, R^5 는 C_{2-4} 알킬 기이다.

[0263] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 는 메틸 기이며, R^5 는 프로파르길 기이다.

[0264] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 기이며, 여기서, R^4 및 R^5 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 O, S 또는 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유한 4원 내지 7원 헤테로사이클을 형성한다.

[0265] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 이며, 여기서, R^4 및 R^5 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 1,3-옥사졸리딘, 1,3-티아졸리딘 또는 티오모르폴린-1,1-옥사이드를 형성한다.

[0266] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 수소이다.

[0267] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필 기이다.

[0268] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 메틸 기이다.

[0269] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 OH- 또는 할로겐 치환된 C_{1-4} 알킬 기이다.

[0270] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 클로로- 또는 플루오로-치환된 메틸 또는 에틸 기이다.

[0271] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 사이클로프로필-메틸 기이다.

[0272] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 C_{1-4} 알콕시 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0273] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 메톡시-에틸 기이다.

[0274] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 C_{1-4} 알킬-S(O)₂ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0275] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 메틸설포닐-에틸 기이다.

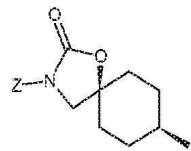
[0276] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $NR^{11}R^{12}$ 기로 치환된 메틸 또는 에틸이며, 여기서, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로, 수소 또는 메틸이다.

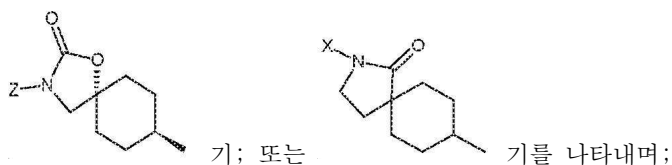
[0277] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $NR^{11}R^{12}$ 로 치환된 메틸 또는 에틸이며, 여기서, R^{11} 및 R^{12} 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 모르폴린-

4-일을 형성한다.

- [0278] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 디메틸아미노-에틸-기이다.
- [0279] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0280] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 메틸, 에틸 또는 t-부틸이다.
- [0281] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 CN으로 치환된 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0282] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 시아노메틸 기이다.
- [0283] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 $NR^{19}R^{20}$ 기로 치환된 C_{1-4} 알킬 기이다.
- [0284] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 디메틸아미노-메틸 기이다.
- [0285] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 Cy^3 기이다.
- [0286] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 디할로-치환된 사이클로알킬 기이다.
- [0287] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 $NR^{16}R^{17}$ 이며, 여기서, R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이다.
- [0288] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 이며, 여기서, R^{13} 은 $NR^{16}R^{17}$ 이며, 여기서, R^{16} 및 R^{17} 은 이러한 것이 결합된 N과 함께 결합하여 피페리딘 또는 피롤리딘을 형성한다.
- [0289] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 $Si(CH_3)_2$ -t-부틸이다.
- [0290] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 C_{2-4} 알킬닐 기이다.
- [0291] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 OR^6 기이며, 여기서, R^6 은 프로파르길 기이다.
- [0292] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬이며, R^3 은 NR^4R^5 또는 OR^6 기이다.

- [0293] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬이며, R^3 은 OR^6 기이다.
- [0294] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및 R^3 중 하나는 메틸 또는 이소프로필이며, 나머지 하나는 OR^6 이며, 여기서, R^6 은 수소이다.
- [0295] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 할로젠이다.
- [0296] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 불소이다.
- [0297] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬 기이며, R^3 은 할로젠이다.
- [0298] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및 R^3 은 공동으로 $-O-(CH_2)_m-O-$ 를 나타내며, m 은 2, 3 또는 4이다.
- [0299] 본 발명의 특정의 더욱 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및 R^3 은 공동으로 $-O-(CH_2)_m-O-$ 를 나타내며, m 은 2이다.
- [0300] 본 발명의 특정의 바람직한 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및 R^3 은 공동으로 옥소-기를 나타낸다.
- [0301] 본 발명의 특정 구현예에서, 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및 R^3 은 공동으로 $=N-OH$ 기를 나타낸다.
- [0302] 본 발명이 특정 구현예, 특정의 바람직한, 더욱 바람직한 또는 가장 바람직한 구현예와 관련하여 기술되었지만, 본 발명의 범위를 기술된 특정 형태로 제한하고자 의도되지 않고, 반대로, 본 발명의 기술에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위 내에 포함될 수 있는 바와 같이 이러한 변형, 개질, 및 균등물을 포함하도록 의도된다. 본 발명의 화합물에 관한 대안적인 청구항의 예는 하기를 포함할 수 있다:
- [0303] (1) 상술된 바와 같은 또는 임의의 다른 구현예에서의 화학식 (I)의 화합물.
- [0304] (2) (1) 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^1 이 수소, 불소, 염소, 브롬, 메틸, 메톡시, CF_3 또는 CN 기인 화합물.
- [0305] (3) (1) 또는 (2), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 고리 A는 3원 내지 6원 포화된 카르보사이클릭 또는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며;
- [0306] 고리 B는 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노-헤테로아릴 기, 6원 내지 10원 방향족 카르보사이클, 또는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 7원 포화된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 축합된 및/또는 브릿징된 헤테로사이클이거나;

[0307] B-Y-A-는 공동으로 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘-1'-일]; 또는  기; 또는



[0308] X는 이소프로필 기이며;

[0309] Z는 메틸 기인 화합물.

[0310] (4) (1) 내지 (3) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 고리 B는 선택적으로 치환된 6원 모노-헤테

테로아릴 기, 페닐, 또는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5원 내지 6원 포화된, 모노사이클릭 헤테로사이클인 화합물.

- [0311] (5) (1) 내지 (4) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, Y는 고리 B가 존재하는 경우에 -O-, -C(O)-, -CH₂-, -NH-, -C₁₋₄알킬-N(R¹⁸)- 또는 단일 결합이며, R¹⁸은 수소 또는 메틸 기인 화합물.
- [0312] (6) (1) 내지 (5) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 고리 A는 Y에 또는 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 고리 질소를 통해 부착된 4원 내지 6원 포화된 카르보사이클릭 기 또는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클인 화합물.
- [0313] (7) (1) 내지 (6) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 고리 A는 사이클로헥실 기이며, Y는 -O-이며, 고리 B는 피리딘-2-일이며, R¹은 염소인 화합물.
- [0314] (8) (1) 내지 (6) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 고리 A는 피페리딘, 피페라진, 또는 피롤리딘이며, Y는 -O-, -C(O)-, -CH₂-, 또는 단일 결합이며, 고리 B는 피리딘, 피페리딘, 테트라하이드로푸란, 또는 테트라하이드로피란이며, R¹은 염소인 화합물.
- [0315] (9) (1) 내지 (3) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, Y는 -N(C₁₋₄알킬)₂, C(O)OC₁₋₄알킬, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 또는 할로젠이며, 고리 B는 존재하지 않는 화합물.
- [0316] (10) (9), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 고리 A는 4원 내지 6원 포화된 카르보사이클릭 기인 화합물.
- [0317] (11) (10), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, Y는 -N(C₁₋₄알킬)₂, C(O)OC₁₋₄알킬, 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기인 화합물.
- [0318] (12) (10), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, Y는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 기 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 기인 화합물.
- [0319] (13) (1) 내지 (12) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R²는 수소 또는 C₁₋₄알킬 기이며, R³은 NR⁴R⁵ 기인 화합물.
- [0320] (14) (13), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R²는 수소인 화합물.
- [0321] (15) (14), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로, 수소; C(O)R⁷; OH, 할로젠, 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 NR⁸R⁹ 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬인 화합물.
- [0322] (16) (15), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 수소인 화합물.
- [0323] (17) (15), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴는 수소이며, R⁵는 C₁₋₄알킬 기인 화합물.
- [0324] (18) (15), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 C₁₋₄알킬 기인 화합물.
- [0325] (19) (15), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴는 수소이며, R⁵는 C(O)R⁷ 기인 화합물.
- [0326] (20) (14), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴는 수소이며, R⁵는 Cy¹인 화합물.
- [0327] (21) (14), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며, R⁵는 S(O₂)R¹⁰ 기인 화합물.
- [0328] (22) (14), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유한 4원 내지 7원 헤테로사이클을 형성하는 화합물.

- [0329] (23) (1) 내지 (12) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^2 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기이며; R^3 은 OR^6 기인 화합물.
- [0330] (24) (23), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^2 는 수소인 화합물.
- [0331] (25) (24), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^6 은 수소인 화합물.
- [0332] (26) (24), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^6 은 C_{1-4} 알킬 기인 화합물.
- [0333] (27) (24), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^6 은 $C(O)R^{13}$ 기인 화합물.
- [0334] (28) (13) 내지 (27) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의에서 위치 5에서의 탄소의 절대 배열은 (R)인 화합물.
- [0335] (29) (13) 내지 (27) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의에서 위치 5에서의 탄소의 절대 배열은 (S)인 화합물.
- [0336] (30) (1) 내지 (12) 중 어느 하나, 또는 임의의 다른 구현예에 있어서 R^2 및 R^3 은 공동으로 $-O-(CH_2)_m-O-$, 옥소 또는 $=N-OH$ 기를 나타내며, m은 2, 3, 4 또는 5인 화합물.
- [0337] (31) (30), 또는 임의의 다른 구현예에 있어서, R^2 및 R^3 은 공동으로 $-O-(CH_2)_m-O-$ 기를 나타내며, m은 2인, 화합물.
- [0338] 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 그룹은 예를 들어, 하기 화합물 및/또는 염 및/또는 용매화물 및/또는 수화물 및/또는 다형체 및/또는 생물학적 활성 대사물 및/또는 이의 프로드러그이다:
- [0339] 1. 3차-부틸 [8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일] 카르바메이트,
- [0340] 2. 8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0341] 3. N-[8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]아세트아미드,
- [0342] 4. N-(8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸프로판아미드,
- [0343] 5. 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
- [0344] 6. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0345] 7. (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0346] 8. (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0347] 9. N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아세트아미드,
- [0348] 10. N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드,
- [0349] 11. N-{(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드,

- [0350] 12. N-{(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드,
- [0351] 13. (2S)-2-아미노-N-{(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-페닐아세트아미드,
- [0352] 14. (2R)-2-아미노-N-{(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-페닐아세트아미드,
- [0353] 15. N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-하이드록시아세트아미드,
- [0354] 16. 3-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-1,1-디메틸우레아,
- [0355] 17. N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-N₂,N₂-디메틸글리신아미드,
- [0356] 18. N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메탄설폰아미드,
- [0357] 19. N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-N-메틸메탄설폰아미드,
- [0358] 20. N'-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N,N-디메틸설파아미드,
- [0359] 21. 8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0360] 22. 8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0361] 23. 8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0362] 24. 8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0363] 25. (5S)-8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0364] 26. (5R)-8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0365] 27. 8-클로로-N-사이클로부틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0366] 28. 8-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0367] 29. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0368] 30. 8-클로로-N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0369] 31. 8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드,
- [0370] 32. 8-메톡시-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

- [0371] 33. 3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
- [0372] 34. 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드,
- [0373] 35. N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0374] 36. N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0375] 37. 8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0376] 38. 8-메틸-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0377] 39. 8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0378] 40. 8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0379] 41. 8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0380] 42. 8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0381] 43. 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0382] 44. 8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0383] 45. 8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0384] 46. 8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0385] 47. 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8'-(트리플루오로메틸)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0386] 48. 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0387] 49. 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0388] 50. 5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0389] 51. 5-(사이클로프로필메톡시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0390] 52. 5-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0391] 53. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

- [0392] 54. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0393] 55. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0394] 56. (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0395] 57. (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0396] 58. 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0397] 59. 5-(사이클로프로필메톡시)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0398] 60. 2-({8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)-N,N-디메틸에탄아민,
- [0399] 61. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0400] 62. 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0401] 63. 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0402] 64. 8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0403] 65. 8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0404] 66. 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴,
- [0405] 67. (5S)-8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0406] 68. (5S)-N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아세트아미드,
- [0407] 69. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0408] 70. [트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피롤리딘-1-일)메타논,
- [0409] 71. 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0410] 72. 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0411] 73. (시스)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온,
- [0412] 74. 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

- [0413] 75. (트랜스)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온,
- [0414] 76. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N-메틸메탄설폰아미드,
- [0415] 77. (5S)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0416] 78. (5S)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0417] 79. 8'-클로로-1'-[1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0418] 80. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4-플루오로벤즈아미드,
- [0419] 81. 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0420] 82. 5-(프로판-2-일아미노)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-8-카르보니트릴 트리플루오로아세트레이트,
- [0421] 83. (5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0422] 84. 1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴,
- [0423] 85. [트랜스-4-(8'-브로모-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메타논,
- [0424] 86. 메틸 트랜스-4-(8-브로모-5-옥소-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥산카르복실레이트,
- [0425] 87. 8-브로모-1-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0426] 88. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0427] 89. 1'-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴,
- [0428] 90. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0429] 91. 8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0430] 92. [트랜스-4-(8-브로모-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메타논,
- [0431] 93. 8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0432] 94. 1'-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0433] 95. 3차-부틸 [1-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아

제핀-5-일]카르바메이트,

- [0434] 96. 8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0435] 97. (5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0436] 98. N-[(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}프로프-2-엔아미드,
- [0437] 99. (5R)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0438] 100. (5R)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0439] 101. (5R)-8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0440] 102. 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0441] 103. (5S)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0442] 104. (5R)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0443] 105. 8-클로로-5-(프로판-2-일옥시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0444] 106. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥세판-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0445] 107. 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0446] 108. [트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](모르폴린-4-일)메타논
- [0447] 109. 5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0448] 110. 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0449] 111. 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0450] 112. 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
- [0451] 113. 8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0452] 114. 8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0453] 115. (5r,8r)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온,

- [0454] 116. (5r, 8r)-8-(8-클로로-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온,
- [0455] 117. (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0456] 118. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸프로판아미드,
- [0457] 119. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로프로판카르복사미드,
- [0458] 120. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸프로판아미드,
- [0459] 121. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로부탄카르복사미드,
- [0460] 122. (5S)-8-클로로-5-(모르폴린-4-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0461] 123. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸프로판아미드,
- [0462] 124. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸프로판아미드,
- [0463] 125. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로부탄카르복사미드,
- [0464] 126. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로프로판카르복사미드,
- [0465] 127. (5S)-8-클로로-5-(피페리딘-1-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0466] 128. (5S)-N-(부탄-2-일)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0467] 129. (5S, 8s)-8-(8'-클로로-4'H, 6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2, 5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온,
- [0468] 130. 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0469] 131. 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0470] 132. (5R)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0471] 133. (5S)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0472] 134. 8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0473] 135. 8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0474] 136. 2-((8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)에탄올,

- [0475] 137. (5S)-8-클로로-N,N-디에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0476] 138. 8-클로로-N-메틸-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0477] 139. 3차-부틸 {8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
- [0478] 140. 3차-부틸 4-(8-클로로-5-메톡시)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트,
- [0479] 141. N-{(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-D-발린아미드,
- [0480] 142. 3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
- [0481] 143. 3차-부틸 {8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트,
- [0482] 144. 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0483] 145. 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0484] 146. 8-플루오로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0485] 147. 8-플루오로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0486] 148. N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0487] 149. 8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0488] 150. N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0489] 151. N-{(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드,
- [0490] 152. N-{(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-메틸부탄아미드,
- [0491] 153. N-{(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-N³,N³-디메틸-β-알라닌아미드,
- [0492] 154. (5S)-8-클로로-N-사이클로펜틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0493] 155. 8'-클로로-1'-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0494] 156. 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온,
- [0495] 157. 8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로

[4,3-a][1]벤즈아제핀],

- [0496] 158. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸부탄아미드,
- [0497] 159. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드,
- [0498] 160. (5S)-8-클로로-N-에틸-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0499] 161. (5S)-8-클로로-N-(2-메틸프로필)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0500] 162. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀] 하이드로클로라이드,
- [0501] 163. 8-클로로-N,N-디메틸-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0502] 164. 8'-클로로-1'-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0503] 165. (5S)-8-클로로-N-(2,2-디메틸프로필)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0504] 166. [트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실](4-메틸피페라진-1-일)메탄논,
- [0505] 167. (5R)-8-클로로-5-(모르폴린-4-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0506] 168. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아세트아미드,
- [0507] 169. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드,
- [0508] 170. 8-클로로-5-메톡시-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0509] 171. 8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0510] 172. 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0511] 173. 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0512] 174. (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-(피롤리딘-1-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0513] 175. 8-클로로-5-메톡시-1-[1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0514] 176. (5R)-8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0515] 177. (5S)-8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0516] 178. 8-클로로-5-메톡시-1-[1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리

아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,

- [0517] 179. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N³,N³-디메틸-β-알라닌아미드,
- [0518] 180. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드,
- [0519] 181. 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올,
- [0520] 182. 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0521] 183. 8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0522] 184. 8-클로로-5-메톡시-1-[1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0523] 185. 8-클로로-5-메톡시-1-[1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0524] 186. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-시아노아세트아미드,
- [0525] 187. [3-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피롤리딘-1-일](피리딘-3-일)메타논,
- [0526] 188. 8'-클로로-1'-{1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일}-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0527] 189. [3-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피롤리딘-1-일](피리딘-2-일)메타논,
- [0528] 190. 트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-N,N-디메틸사이클로헥산아민,
- [0529] 191. 8-클로로-5-메톡시-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0530] 192. 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0531] 193. N-[트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실]피리딘-2-아민
- [0532] 194. N'-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N,N-디메틸에탄-1,2-디아민,
- [0533] 195. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 아세테이트,
- [0534] 196. 2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)에탄올,
- [0535] 197. 8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0536] 198. 8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0537] 199. (5S)-8-클로로-N-(사이클로프로필메틸)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-

[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,

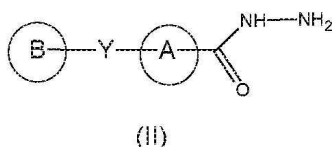
- [0538] 200. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드,
- [0539] 201. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,
- [0540] 202. 8-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0541] 203. 8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0542] 204. 8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0543] 205. 8'-클로로-1'-(시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0544] 206. 8-클로로-5-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0545] 207. 8-클로로-5-[2-(메틸설포닐)에톡시]-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0546] 208. 8-클로로-N-하이드록시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-이민,
- [0547] 209. (5S)-8-클로로-N-메틸-N-(프로프-2-인-1-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0548] 210. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3,3-디플루오로사이클로부탄카르복사미드,
- [0549] 211. 8-클로로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0550] 212. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실레이트,
- [0551] 213. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 3,3-디플루오로사이클로부탄카르복실레이트,
- [0552] 214. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4,4-디플루오로사이클로헥산카르복사미드,
- [0553] 215. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 시아노아세테이트,
- [0554] 216. 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 N,N-디메틸글리시네이트,
- [0555] 217. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,
- [0556] 218. 1-[시스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온,
- [0557] 219. 1-[트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온,
- [0558] 220. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로

[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-3,3-디플루오로사이클로부탄카르복사미드,

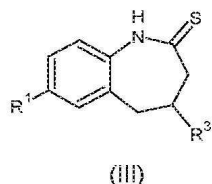
- [0559] 221. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4,4-디플루오로사이클로헥산카르복사미드,
- [0560] 222. 8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0561] 223. 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0562] 224. (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0563] 225. N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드,
- [0564] 226. N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드,
- [0565] 227. 트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)사이클로헥산아민,
- [0566] 228. 3차-부틸 [2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)에틸]카르바메이트,
- [0567] 229. 8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0568] 230. 트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸사이클로헥산아민,
- [0569] 231. 8'-클로로-1'-[1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0570] 232. 8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0571] 233. 8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0572] 234. 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0573] 235. 8'-클로로-1'-[트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0574] 236. 8'-클로로-1'-[시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0575] 237. 8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0576] 238. 8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0577] 239. 8'-클로로-1'-[1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0578] 240. 8'-클로로-1'-[(시스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0579] 241. 8'-클로로-1'-[(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸

로[4,3-a][1]벤즈아제핀],

- [0580] 242. 8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0581] 243. 8'-클로로-1'-(시스-4-메톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0582] 244. 8-클로로-1-(트랜스-4-메톡시-4-에틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0583] 245. 8-클로로-1-(트랜스-4-메톡시-4-에틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민,
- [0584] 246. 8'-클로로-1'-[(3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0585] 247. 8-클로로-5-메톡시-1-[(3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0586] 248. 8-클로로-5-메톡시-1-[(3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0587] 249. 8'-클로로-1'-[(3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0588] 250. 8'-클로로-1'-[(3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀],
- [0589] 251. 8-클로로-5-메톡시-1-[(3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀,
- [0590] 252. 8'-클로로-1'-[(3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀] 및
- [0591] 253. 8-클로로-5-메톡시-1-[(3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀.
- [0592] 본 발명은 또한 일반 화학식 (I)의 화합물의 합성에 관한 것이다. 이에 따라, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 하기 방법 중 하나에 의해 제조될 수 있다:
- [0593] 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 -NHBoc 또는 -OSi(CH₃)₂-t-부틸 기이며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착되는 경우에, 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물은 하기 일반 화학식 (II) 및 하기 일반 화학식 III 또는 하기 화학식 (IV)의 화합물을 반응시킴으로써 제조된다:

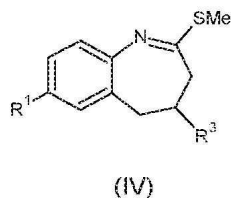


- [0594] .
- [0595] [상기 식에서, 고리 B 및 Y는 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다]



[0596]

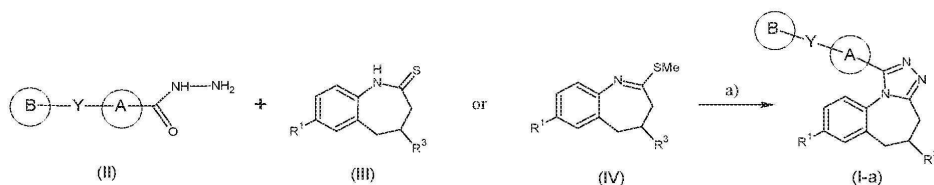
[0597] [상기 식에서, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, R²는 수소이며, R³은 -NHBoc 또는 -OSi(CH₃)₂-t-부틸 기이다]



[0598]

[0599] [상기 식에서, R¹은 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, R²는 수소이며, R³은 -NHBoc 또는 -OSi(CH₃)₂-t-부틸 기이다].

[0600] 절차는 하기 반응식 1에서 상세히 나타낸다:



[0601]

[0602] 반응식 1

[0603] 반응식 1의 단계 a)에서, 일반 화학식 (II)의 산 하이드라지드는 일반 화학식 (III)의 벤즈아제핀-티온 또는 일반 화학식 (IV)의 메틸설파닐-벤즈아제핀 유도체와 반응된다. 반응은 바람직하게 적합한 용매 중에서, 용매의 비등점에서 수행되며, 반응 온도는 4 내지 150시간을 필요로 한다. 적합한 용매는 자일렌, n-부탄올, 1,4-디옥산을 포함한다.

[0604] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0605] i) 140℃에서 20 내지 150시간 동안 자일렌 중에서 (II) 및 (III)의 반응, 또는

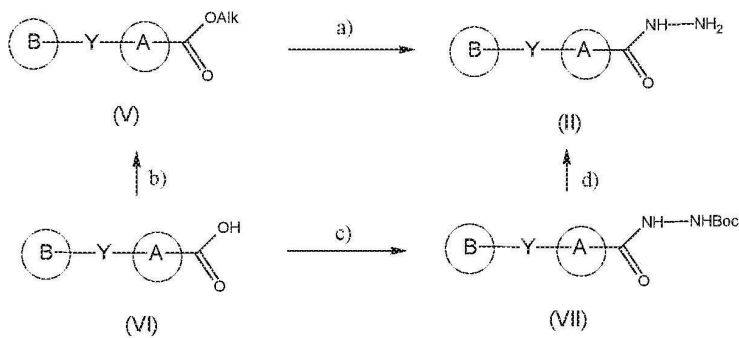
[0606] ii) 110℃에서 20 내지 150시간 동안 자일렌 중에서 (II) 및 (III)의 반응, 또는

[0607] iii) 140℃에서 4 내지 20시간 동안 1,4-디옥산 중에서 (II) 및 (III)의 반응, 또는

[0608] iv) 140℃에서 4 내지 20시간 동안 촉매 염화수소의 존재 하에서 (II) 및 (III)의 반응, 또는

[0609] v) 110℃에서 4 내지 20시간 동안 1,4-디옥산 중에서 촉매 염화수소의 존재 하에서 (II) 및 (III)의 반응.

[0610] 일반 화학식 (II)의 산 하이드라지드의 합성은 다양한 방식으로 수행될 수 있다(반응식 2):



[0611]

[0612] 반응식 2

[0613] 반응식 2의 단계 a)에서, 일반 화학식 (V)의 카르복실산 에스테르는 적합한 알코올 중에서 용매의 비등점에서 하이드라진 수화물과 반응되어 일반 화학식 (II)의 산 하이드라지드를 수득하거나, 단계 c)에서, 일반 화학식 (VI)의 카르복실산은 3차-부틸-카르바제이트와 반응되고, 수득된 일반 화학식 (VII)의 보호된 카르복실산 하이드라지드 유도체의 보호기는 산으로 제거된다(단계 d)).

[0614] 바람직한 구현예는 예를 들어, 하기와 같다:

[0615] 단계 a) 메탄올 또는 에탄올, 하이드라진 수화물, 환류 온도, 4 내지 50시간;

[0616] 단계 b) 메탄올, 티오닐 클로라이드, 0 내지 25℃, 4 내지 24시간;

[0617] 단계 c) 3차-부틸-카르바제이트, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디이소프로필에틸아민, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물, 실온, 4 내지 20시간;

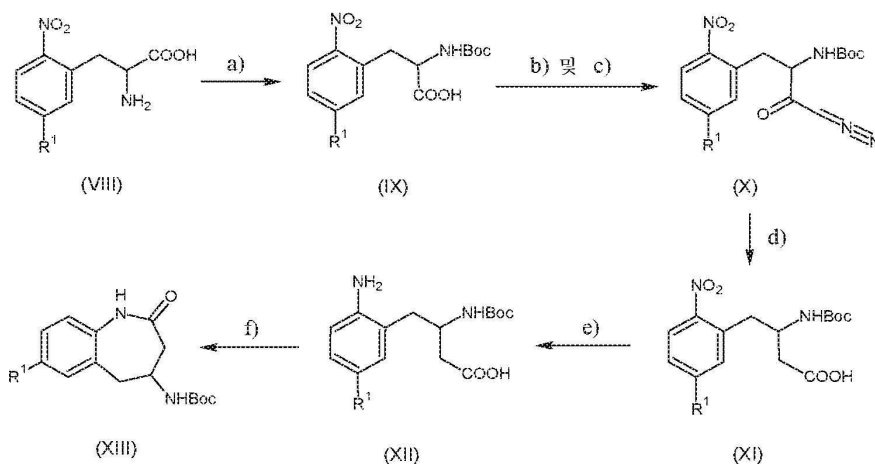
[0618] 단계 d) 에틸 아세테이트 중 염화수소, 실온, 4 내지 20시간.

[0619] 일반 화학식 (V)의 카르복실산 에스테르 및 일반 화학식 (VI)의 카르복실산은 상업적으로 입수 가능하거나, 실시예에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0620] 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, R²는 수소이며, R³은 -NHBoc인 경우에, 일반 화학식 (III)의 벤즈아제핀-티온 유도체 및 일반 화학식 (IV)의 메틸설파닐 벤즈아제핀 유도체는 하기 절차에 따라 제조될 수 있다:

[0621] 일반 화학식 (XIII)의 중요한 중간체 벤즈아제핀 유도체는 하기 방법 A(반응식 3) 및 방법 B(반응식 4)에 따라 제조될 수 있다:

[0622] 방법 A:



[0623]

[0624] 반응식 3

[0625] 반응식 3의 단계 a)에서, 상업적으로 입수 가능하거나 실시예에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있는 일반 화학식 (VIII)의 아미노산 유도체의 아미노 기(상기 식에서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같음)는 3차-부톡시 카르보닐 보호기에 의해 보호되고, 이후에, 보호된 아미노산 유도체(IX)(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같음)를 수득하고, Arndt-Eistert 반응(Arndt, F., Eistert, B. *Chem Ber* 1935, 68(1):200-208)은 2 단계로 수행된다: 첫째로, 일반 화학식 (IX)의 화합물로부터 인시튜로 제조된 산 클로라이드는 디아조메탄(단계 b) 및 C))와 반응되어 일반 화학식 (X)의 디아조 화합물을 수득하고(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다), 이는 단계 d)에서 은 염의 존재 하에서 일반 화학식 (XI)의 아미노산 유도체로 전환된다(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다). 후자의 니트로 기는 환원되어(단계 e)) 일반 화학식 (XII)의 아민을 수득하며(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다), 이는 아미드 결합을 형성할 수 있는 시약에 의해 고리-폐쇄되어(단계 f)) 일반 화학식 (XIII)의 벤즈아제핀 유도체를 수득한다(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다).

[0626] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0627] 단계 a) 디-3차-부틸 디카르보네이트, 1,4-디옥산, 나트륨 하이드록사이드 수용액, 실온, 4 내지 20시간;

[0628] 단계 b) 이소부틸 클로로포르메이트, 트리에틸아민, 디에틸 에테르, -30°C , 15 내지 45분;

[0629] 단계 c) 에테르 중 디아조메탄 용액, -30°C 내지 0°C , 1 내지 3시간;

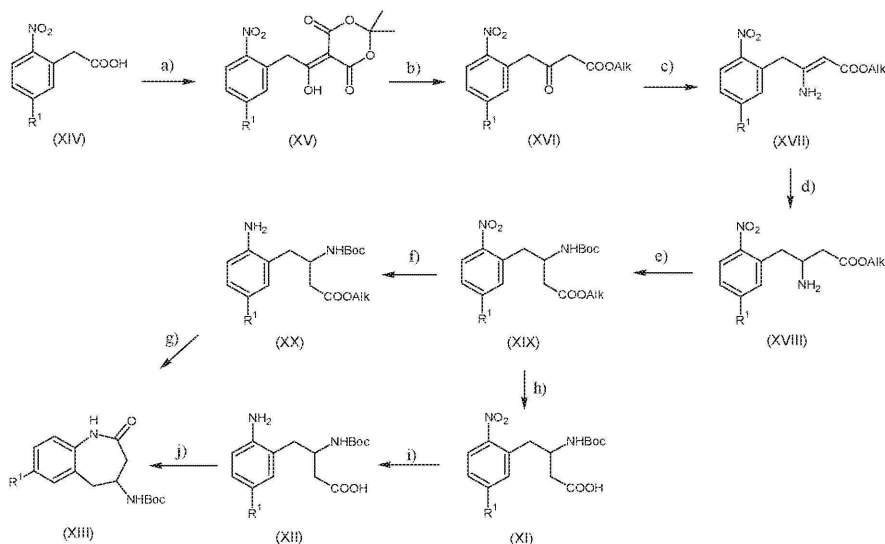
[0630] 단계 d) 은 벤조에이트, 1,4-디옥산, 물, 실온, 4 내지 20시간;

[0631] 단계 e) i) 나트륨 보로하이드라이드, 메탄올, 니켈 클로라이드, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0632] ii) Pt/C 촉매의 존재 하에서의 수소화, 톨루엔, 실온, 4 내지 20시간;

[0633] 단계 f) N,N-디메틸폼아미드, N,N-디이소프로필에틸아민, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물, 실온, 4 내지 20시간.

[0634] 방법 B:



[0635]

[0636] 반응식 4

[0637] 반응식 4의 단계 a)에서, 상업적으로 입수 가능하거나 실시예에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있는 일반 화학식 (XIV)의 페닐아세트산 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)는 펠드림 산과 반응되어 일반 화학식 (XV)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)을 수득하고, 이는 적합한 알코올과 반응되어(단계 b)) 일반 화학식 (XVI)의 케토 에스테르 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)를 수득하고, 후자는 암모늄 아세

테이트의 첨가에 의해 일반 화학식 (XVII)의 화합물로 전환되며(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다), 이는 단계 d)에서 환원되며, 얻어진 일반 화학식 (XVIII)의 아미노 화합물이 수득되며(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다), 이의 아미노 기는 3차 부톡시카르보닐 기로 보호되어(단계 e)) 일반 화학식 (XIX)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)을 수득한다. 후자의 니트로 기는 단계 f)에서 환원되며, 이에 따라, 수득된 일반 화학식 (XX)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)은 적합한 염기의 존재 하에서 고리-폐쇄되어(단계 g)) 화학식 (XIII)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)을 수득한다.

[0638] 화학식 (XIII)의 화합물은 또한, 적합한 염기의 존재 하에서 일반 화학식 (XIX)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)을 가수분해함으로써 제조될 수 있으며(단계 h)), 얻어진 화학식 (XI)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)은 방법 B의 방법 A(단계 i)가 방법 A의 단계 e)와 동일하고 방법 B의 단계 j)가 방법 A)의 단계 f)와 동일한 것으로 나타난 단계를 통해 일반 화학식 (XIII)의 화합물로 전환된다.

[0639] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0640] 단계 a) 펠트럼 산, 아세트니트릴, N,N-디이소프로필에틸아민, 피발로일 클로라이드, 4-디메틸아미노피리딘, 20 내지 50℃, 4 내지 6시간;

[0641] 단계 b)메탄올, 톨루엔, 110 내지 120℃, 1 내지 6시간;

[0642] 단계 c) 암모늄 아세테이트, 메탄올, 실온, 20 내지 75시간 또는 60℃ 5 내지 20시간 동안;

[0643] 단계 d) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 아세트산, 실온, 2 내지 48시간;

[0644] 단계 e) 나트륨 바이카르보네이트, 메탄올, 디-3차-부틸 디카르보네이트, 5 내지 25℃; 1 내지 20시간;

[0645] 단계 f) i) Pt/C 촉매의 존재 하에서의 수소화, 톨루엔, 실온, 4 내지 20시간, 또는

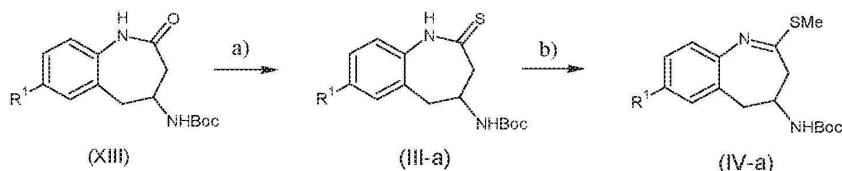
[0646] ii) Pt/C 촉매의 존재 하에서의 수소화, 메탄올, 실온, 4 내지 20시간;

[0647] 단계 g) i) 메탄올, 나트륨 메톡사이드, 실온, 2 내지 20시간, 또는

[0648] ii) 테트라하이드로푸란, 칼륨 3차-부톡사이드, 0 내지 25℃, 2 내지 20시간;

[0649] 단계 h) 리튬 하이드록사이드, 메탄올, 물, 테트라하이드로푸란, 실온, 4 내지 20시간.

[0650] 일반 화학식 (III)의 벤즈아제핀-티온 유도체 및 일반 화학식 (IV)의 메틸설파닐벤즈아제핀 유도체는 방법 A 또는 B에 의해 수득된 일반 화학식 (XIII)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)을 로손 시약과 반응시킴(단계 a))으로써 제조되며(반응식 5),



[0651]

[0652] 반응식 5

[0653] 이후에 이에 따라, 수득된 일반 화학식 (III-a)의 벤즈아제핀-티온(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)은 메틸화되어(단계 b)) 일반 화학식 (IV-a)의 메틸설파닐-벤즈아제핀 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)를 수득한다.

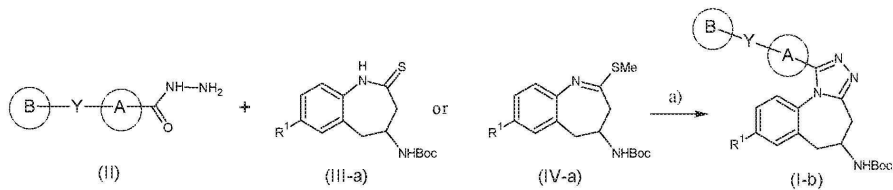
[0654] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0655] 단계 a) i) 로손 시약, 피리딘, 90 내지 120℃, 4 내지 20시간, 또는

[0656] ii) 로손 시약, 테트라하이드로푸란, 실온, 4 내지 20시간;

[0657] 단계 b) 요오도메탄, 칼륨 카르보네이트, 아세톤, 실온, 4 내지 24시간.

[0658] 일반 화학식 (I-b)의 화합물은 일반 화학식 (III-a)의 화합물 또는 일반 화학식 (IV-a)의 화합물을 일반 화학식 (II)의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다(반응식 6):



[0659]

[0660] 반응식 6

[0661] (여기서, 고리 B, Y, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다).

[0662] 반응식 6의 단계 a)의 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0663] i) 자일렌에서 140℃에서 20 내지 150시간 동안 (II) 및 (III-a)의 반응, 또는

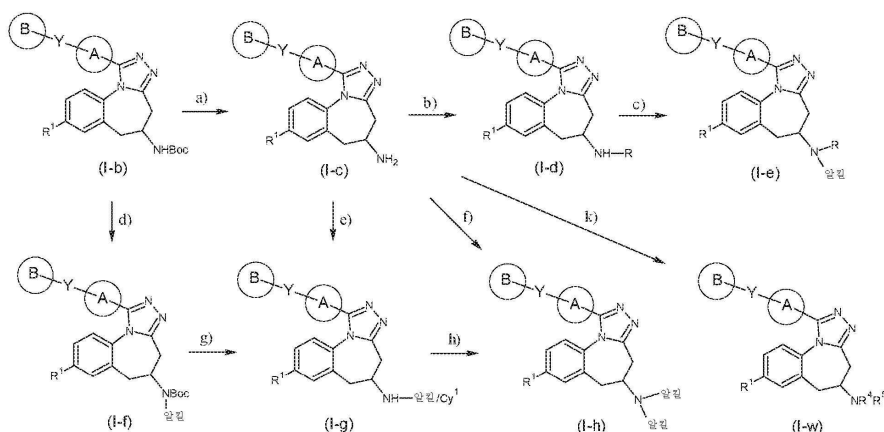
[0664] ii) n-부탄올에서 110℃에서 20 내지 50시간 동안 (II) 및 (III-a)의 반응, 또는

[0665] iii) 1,4-디옥산에서 110℃에서 4 내지 20시간 동안 (II) 및 (III-a)의 반응, 또는

[0666] iv) 자일렌에서 촉매 염화수소의 존재 하에서 140℃에서 4 내지 20시간 동안 (II) 및 (IV-a)의 반응, 또는

[0667] v) 1,4-디옥산에서 촉매 염화수소의 존재 하에서 110℃에서 4 내지 20시간 동안 (II) 및 (IV-a)의 반응.

[0668] 이에 따라 수득된 일반 화학식 (I-b)의 화합물은 요망되는 경우에 또한 신규한 치환체의 도입 및/또는 변형, 기존 치환체의 제거, 및/또는 염-형성 및/또는 염으로부터 염기를 방출함, 및/또는 라세믹 혼합물로부터 거울상이 성질체의 제조로의 임의의 방법에 의해 일반 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다. 이는 반응식 7에 상세히 예시되어 있다:



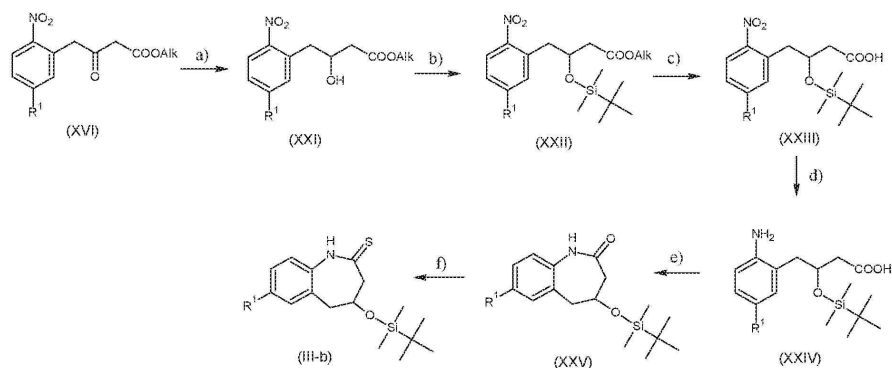
[0669]

[0670] 반응식 7

[0671] 일반 화학식 (I-b)의 화합물의 보호기는 적합한 산성 매질에서 제거될 수 있으며(단계 a)), 이에 따라 수득된 일반 화학식 (I-c)의 화합물(여기서, 고리 B, Y, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다. 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며(여기서, 고리 A는 Y에 고리 질소를 통해 부착된다), 이는 설폰화되거나 아크릴화될 수 있으며(단계 b)), 일반 화학식 (I-d)의 화합물(여기서, R은 R⁴ 또는 R⁵의 의미에서 일반 화학식 (I)에서 규정된 바와 같이 C(O)R⁷ 또는 S(O₂)R¹⁰이다)은 선택적으

로 알킬화되며(단계 c)), 이에 따라, 일반 화학식 (I-e)의 화합물이 수득된다.

- [0672] 일반 화학식 (I-b)의 화합물의 알킬화(단계 d)) 이후 탈보호(단계 g)) 후에 일반 화학식 (I-g)의 모노-알킬 유도체를 수득하고, 이는 추가 알킬화(단계 h))로 일반 화학식 (I-h)의 디-알킬 유도체로 전환될 수 있다. 2개의 알킬 기는 상이하고/거나 동일할 수 있다. 일반 화학식 (I-g)의 모노알킬 또는 Cy^1 유도체는 또한, 일반 화학식 (I-c)의 아민 유도체로부터 환원성 아민화(단계 e))에 의해 제조될 수 있다. 일반 화학식 (I-h)의 디알킬 유도체는 또한, 2개의 알킬 기가 동일한 경우에 환원성 아민화(단계 f))에 의해 일반 화학식 (I-c)의 아민 유도체로부터 제조될 수 있다. 일반 화학식 (I-w)의 화합물(여기서, R^4 및 R^5 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성함)은 또한, 염기의 존재 하에서 적합한 디할로젠 화합물을 사용하여 일반 화학식 (I-c)의 화합물로부터 수득될 수 있다(단계 k)). 순수한 거울상이성질체는 일반 화학식 (I-c)의 화합물로부터 키랄 HPLC 또는 분해에 의해 수득될 수 있으며, 이로부터 아실 및/또는 알킬 유도체가 또한 제조될 수 있다. 일반 화학식 (I-c)의 화합물이 순수한 거울상이성질체일 때, 일반 화학식 (I-b)의 키랄 화합물이 제조되어 추가의 키랄 모노 알킬 유도체를 생산한다. 일반 화학식 (I-e), (I-f), (I-g) 및 (I-h)에서, 용어 "알킬"은 R^4 또는 R^5 의 의미에서 일반 화학식 (I)에서 규정된 바와 같이 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 일반 화학식 (I-g)에서, Cy^1 은 화학식 (I)에 대해 규정된 바와 같다.
- [0673] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:
- [0674] 단계 a) 및 g) 에틸 아세테이트 중 염화수소, 실온, 1 내지 20시간
- [0675] 단계 b) i) 설포닐 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는
- [0676] ii) 설포닐 클로라이드, 디클로로메탄, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는
- [0677] iii) 아실 클로라이드, 피리딘, 실온에서, 4 내지 20시간 동안, 또는
- [0678] iv) 아실 클로라이드, 디클로로메탄, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는
- [0679] v) 산 언하이드라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는
- [0680] vi) 산, N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는
- [0681] vii) 산, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드, N,N-디이소프로필에틸아민, N,N-디메틸포름아미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물, 실온, 4 내지 20시간;
- [0682] 단계 c) d) 및 h) 알킬 할라이드, 나트륨 하이드라이드, 테트라하이드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간;
- [0683] 단계 e) 알데하이드 또는 케톤, 1,2-디클로로에탄, 아세트산, 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드, 실온, 4 내지 20시간;
- [0684] 단계 f) 알데하이드 또는 케톤, 메탄올, 아세트산, 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드, 실온, 4 내지 20시간;
- [0685] 단계 k) 디할로젠 유도체, N,N-디메틸포름아미드, 세슘 카르보네이트, 20 내지 60°C, 10 내지 30시간.
- [0686] 일반 화학식 (I)의 화합물에서 R^2 는 수소이며, R^3 은 $-OSi(CH_3)_2$ -t-부틸 기인 경우에, 일반 화학식 (III)의 벤즈 아제핀-티온 유도체는 반응식 8의 절차에 의해 제조될 수 있다:



[0687]

[0688]

반응식 8

[0689]

일반 화학식 (XVI)의 케토 에스테르의 케토 기(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)는 환원되며(단계 a)) 이후에 일반 화학식 (XXI)의 화합물의 하이드록시 기(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)는 실릴 보호기에 의해 보호되어(단계 b)) 일반 화학식 (XXII)의 화합물(여기서, R^1 은 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)을 수득한다. 후자의 에스테르 기는 가수분해되며(단계 c)), 이후에 이에 따라 수득된 일반 화학식 (XXIII)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)의 니트로 기는 환원되어(단계 d)) 일반 화학식 (XXIV)의 아민 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)를 수득하며, 이는 아마이드 결합을 형성할 수 있는 시약에 의해 고리-폐쇄되어(단계 e)) 일반 화학식 (XXV)의 벤즈아제핀(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)을 수득하고, 이는 로손 시약과 반응되어(단계 f)) 일반 화학식 (III-b)의 벤즈아제핀-티온 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)를 수득한다.

[0690]

바람직한 구현예는 예를 들어, 하기와 같다:

[0691]

단계 a) 나트륨 보로하이드라이드, 메탄올, 실온, 4 내지 20시간;

[0692]

단계 b) 1H-이미다졸, 3차-부틸-디메틸클로로실란, N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간;

[0693]

단계 c) 리튬 하이드록사이드, 메탄올, 물, 테트라하이드로푸란, 실온, 4 내지 20시간;

[0694]

단계 d) Pt/C 촉매의 존재 하에서의 수소화, 톨루엔, 실온, 4 내지 20시간;

[0695]

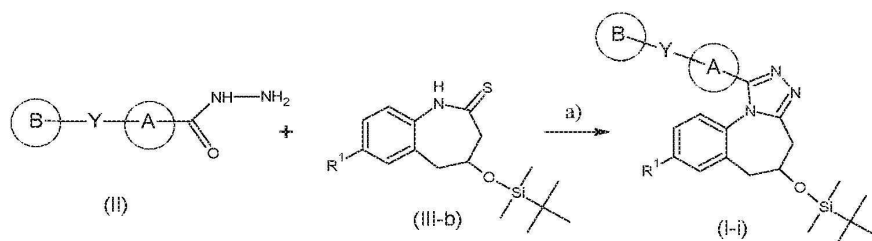
단계 e) N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드, N,N-디이소프로필에틸아민, N,N-디메틸포름아미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물, 실온, 4 내지 20시간;

[0696]

단계 f) 로손 시약, 피리딘, 120℃, 4 내지 20시간.

[0697]

일반 화학식 (I-i)의 화합물은 일반 화학식 (III-b)의 화합물 및 일반 화학식 (II)의 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다(반응식 9):



[0698]

[0699]

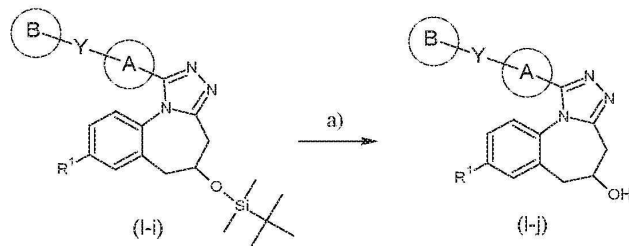
반응식 9

[0700] - 상기 식에서, 고리 B, Y, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다.

[0701] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0702] 단계 a) 자일렌, 140°C에서, 20 내지 120시간 동안.

[0703] 일반 화학식 (I-i)의 화합물의 실릴 보호기는 제거되어(반응식 10) 일반 화학식 (I-j)의 하이드록시 유도체를 수득한다.



[0704]

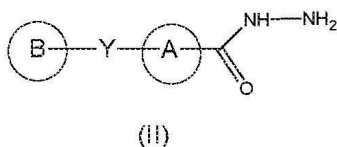
[0705] 반응식 10

[0706] - 상기 식에서, 고리 B, Y, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다.

[0707] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

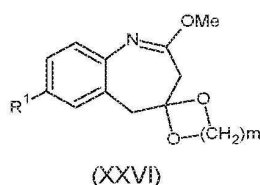
[0708] 단계 a) 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라하이드로푸란, 실온, 3 내지 10시간.

[0709] 화학식 (I)의 화합물에서, R² 및 R³은 공동으로 -O-(CH₂)_m-O- 기를 나타내며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된 경우에, 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물을 인시튜로 제조된 일반 화학식 (XXVI)의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다:



[0710]

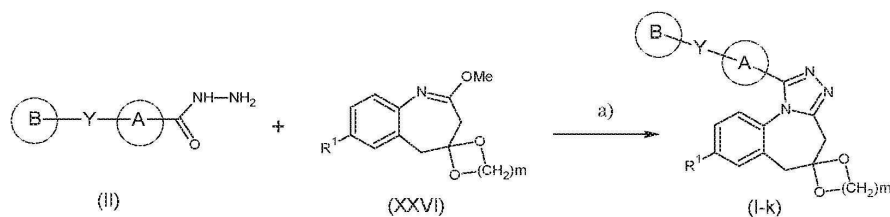
[0711] -[상기 식에서, 고리 B 및 Y는 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다]



[0712]

[0713] [상기 식에서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다]

[0714] 절차는 반응식 11에서 상세히 예시된다:



[0715]

반응식 11

[0716]

바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

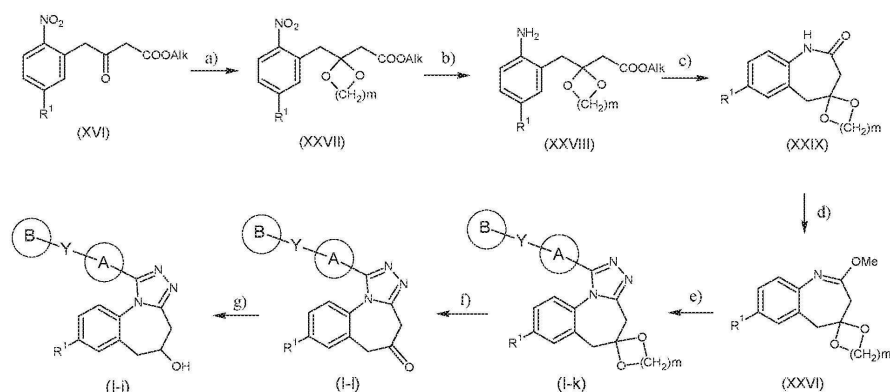
[0717]

단계 a) 디클로로메탄, 트리플루오로아세트산, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트, 40℃, 20 내지 40시간.

[0718]

일반 화학식 (XXVI)의 메톡시벤즈아제핀 유도체는 반응식 12의 절차에 따라 제조될 수 있다:

[0719]



[0720]

반응식 12

[0721]

일반 화학식 (XVI)의 케토 에스테르의 케토 기는 적합한 α, ω -C₂₋₅디올에 의해 보호되고(단계 a)) 이후에 일반 화학식 (XXVII)의 화합물(여기서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C₁₋₄알킬 기이다)의 니트로 기가 환원되어 일반 화학식 (XXVIII)의 화합물을 수득하고(단계 b))(여기서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C₁₋₄알킬 기이다), 후자는 적합한 염기의 존재 하에서 고리-폐쇄되어(단계 c)) 일반 화학식 (XXIX)의 벤즈아제핀(여기서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C₁₋₄알킬 기이다)을 수득하고, 이로부터 일반 화학식 (XXVI)의 메톡시벤즈아제핀 유도체(여기서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, Alk는 C₁₋₄알킬 기이다)는 메틸화에 의해 제조되며(단계 d)), 분리 없이 후자는 일반 화학식 (II)의 산 하이드라이드(여기서, 고리 B 및 Y는 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다)와 반응되어(단계 e)) 일반 화학식 (I-k)의 화합물(여기서, 고리 B, Y, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다)을 수득하고, 케탈 보호기를 제거한 후에(단계 f)) 일반 화학식 (I-l)의 옥소 화합물(여기서, 고리 B, Y, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다)을 수득하고, 이후에, 후자는 환원되어(단계 g)) 일반 화학식 (I-j)의 하이드록시 유도체(여기서, 고리 B, Y, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다)를 수득한다.

[0722]

[0723] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0724] 단계 a) 트리메틸 오르소포르메이트, 메탄올, 에틸렌 글리콜, p-톨루엔설폰산, 50℃, 50 내지 100시간;

[0725] 단계 b) Pt/C 촉매의 존재 하에서의 수소화, 톨루엔, 실온, 4 내지 20시간;

[0726] 단계 c) 테트라하이드로푸란, 칼륨 3차-부톡사이드, 실온, 2 내지 20시간;

[0727] 단계 d) 디클로로메탄, 트리플루오로아세트산, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트, 실온, 20 내지 25시간;

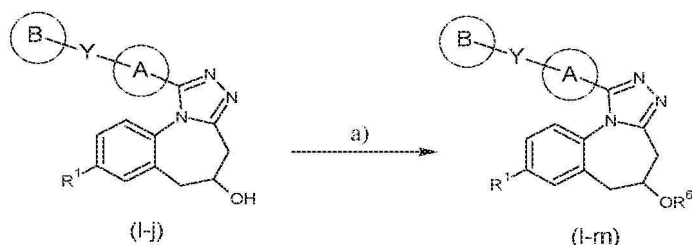
[0728] 단계 e) 화학식 (II)의 산 하이드라이드, 디클로로메탄, 50℃, 6 내지 20시간;

[0729] 단계 f) 메탄올, cc. 염산, 70℃, 2 내지 6시간;

[0730] 단계 g) 메탄올, 나트륨 보로하이드라이드, 0 내지 25℃, 2 내지 4시간.

[0731] 화학식 (I-k)의 화합물은 요망되는 경우에 또한 새로운 치환체의 도입 및/또는 변형, 기존 치환체의 제거와 함께 공지된 방법에 의해 일반 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다.

[0732] 일반 화학식 (I-i)의 화합물 또는 일반 화학식 (I-l)의 화합물로부터 제조된 일반 화학식 (I-j)의 하이드록시 유도체는 요망되는 경우에 또한 새로운 치환체의 도입 및/또는 변형, 기존 치환체의 제거 및/또는 염-형성 및/또는 염으로부터 염기의 방출 및/또는 라세믹 혼합물로부터 거울상이성질체의 제조와 함께 공지된 방법에 의해 일반 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다. 이는 반응식 13에서 상세히 예시된다:



[0733]

[0734] 반응식 13

[0735] 반응식 13의 단계 a)의 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

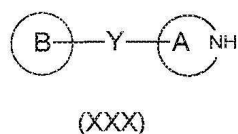
[0736] i) 알킬 할라이드, 나트륨 하이드라이드, 테트라하이드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0737] ii) 아실 클로라이드, 디클로로메탄, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0738] iii) 아실 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간.

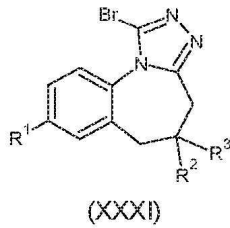
[0739] 순수한 거울상이성질체는 일반 화학식 (I-j)의 화합물로부터 키랄 HPLC에 의해 수득될 수 있으며, 이로부터 아실 및/또는 알킬 유도체가 또한 제조될 수 있다.

[0740] 일반 화학식 (I)의 화합물에, R²는 수소이며, R³은 -NHBoc이거나 R² 및 R³은 공동으로 -O-(CH₂)_m-O- 기를 나타내며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착되는 경우에, 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물은 하기 일반 화학식 (XXX)의 화합물 및 하기 일반 화학식 (XXXI)의 화합물을 반응시킴으로써 제조된다:



[0741]

[0742] [상기 식에서, 고리 B 및 Y는 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이다]

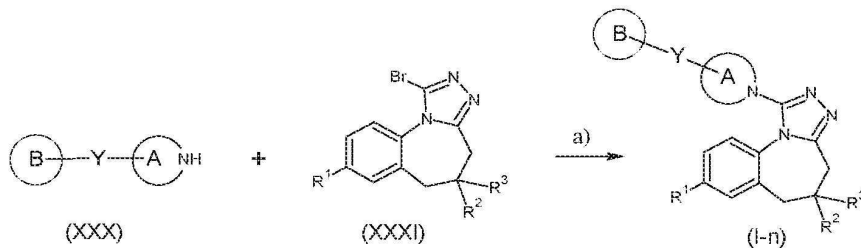


[0743]

[0744] [상기 식에서, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, R²는 수소이며, R³은 -NHBoc이거나, R² 및 R³은 공동으로 -O-(CH₂)_m-O- 기를 나타내며, m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다].

[0745]

절차는 반응식 14에서 상세히 예시되어 있다:



[0746]

[0747]

반응식 14

[0748]

반응식 14의 단계 a)의 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0749]

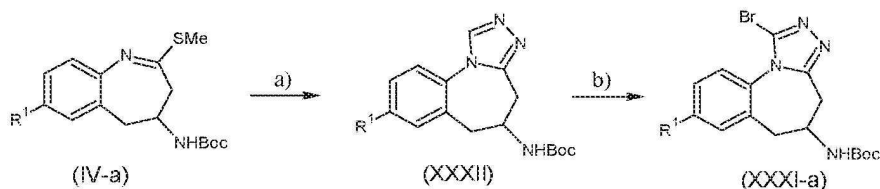
i) 120 내지 150℃에서 3 내지 72시간 동안 용융시킴(용매 없이).

[0750]

일반 화학식 (XXX)의 아민 유도체는 상업적으로 입수 가능하거나, 실시예에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0751]

R²는 수소이며, R³은 -NHBoc인 경우에, 일반 화학식 (XXXI)의 트리아졸로-벤즈아제핀 유도체는 반응식 15의 절차에 따라 제조될 수 있다:



[0752]

[0753]

반응식 15

[0754]

일반 화학식 (IV-a)의 화합물은 포름알데하이드와 반응되며(단계 a)) 얻어진 일반 화학식 (XXXII)의 화합물(여기서, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 규정된 바와 같다)은 브롬화되며(단계 b)), 이에 따라, 일반 화학식 (XXXI-a)의 브로모 유도체는 수득된다(여기서, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다).

[0755]

바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0756]

단계 a) 포름알데하이드, 1,4-디옥산, 90℃, 3 내지 10시간;

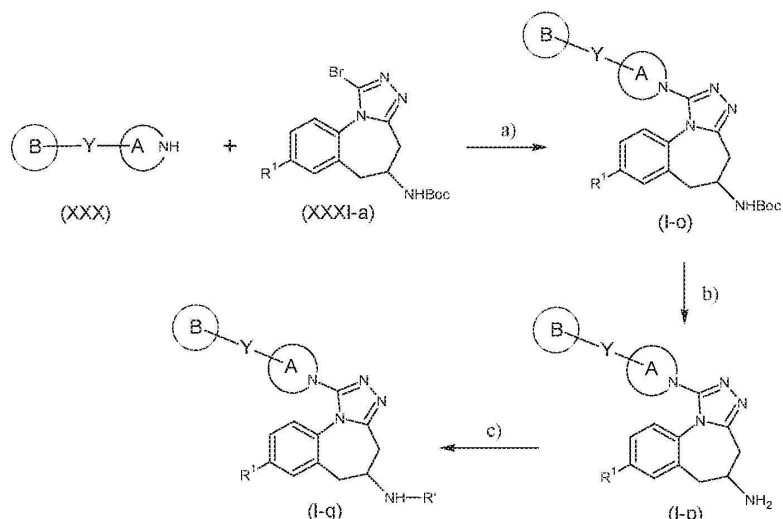
[0757]

단계 b) N-브로모숙신이미드, 테트라하이드로푸란, 70℃, 10 내지 60분.

[0758]

반응식 16에 도시된 바와 같이, 일반 화학식 (XXXI-a)의 화합물은 일반 화학식 (XXX)의 화합물(여기서, 고리 B 및 Y는 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착된다)과 반응되어(단계 a)) 얻어진 일반 화학식 (I-o)의 화합물로부터 보호기를 제거하고(단계 b)), 이후에 이에 따라 수득된 일반 화학식 (I-p)의 아민 유도체(여기서, 고리 B,

Y 및 R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착된다)는 설폰화, 아실화 또는 알킬화되어(단계 c)) 일반 화학식 (I-q)의 화합물(여기서, 고리 B, Y 및 R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착되며, R'는 일반 화학식 (I)에서 R⁴ 또는 R⁵의 의미에서 규정된 바와 같이 선택적으로 치환된 C₁₋₄알킬, C(O)R⁷ 또는 S(O₂)R¹⁰이다)을 수득할 수 있다.



[0759]

반응식 16

[0760]

바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0761]

단계 a) 용융(용매 없이), 120-150°C, 3 내지 72시간;

[0762]

단계 b) 에틸 아세테이트 중 염화수소, 실온, 4 내지 20시간;

[0763]

단계 c) i) 설폰일 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0764]

ii) 설폰일 클로라이드, 디클로로메탄, tri에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0765]

iii) 아실 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0766]

iv) 아실 클로라이드, 디클로로메탄, tri에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0767]

v) 산 언하이드라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0768]

vi) 산, N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0769]

vii) 산, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, N,N-디이소프로필에틸아민, N,N-디메틸포름아미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0770]

viii) 알킬 할라이드, 나트륨 하이드라이드, 테트라하이드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0771]

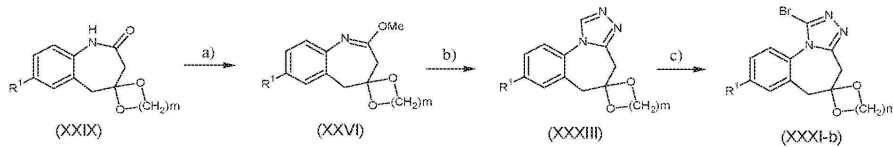
ix) 알데하이드 또는 케톤, 1,2-디클로로에탄, 아세트산, 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드, 실온, 4 내지 20시간.

[0772]

R² 및 R³이 공동으로 -O-(CH₂)_m-O- 기를 나타낼 때, 일반 화학식 (XXXI)의 트리아졸로-벤즈아제핀 유도체는 반응

[0773]

식 17의 절차에 따라 제조될 수 있다:



반응식 17

일반 화학식 (XXIX)의 화합물로부터 인시튜로 수득된 일반 화학식 (XXVI)의 메톡시벤즈아제핀 유도체는 포르밀 하이드라진과 반응되며(단계 a) 및 b)), 얻어진 일반 화학식 (XXXIII)의 화합물(여기서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)은 브롬화되며(단계 c)), 이에 따라, 일반 화학식 (XXXI-b)의 브로모 화합물이 수득된다(여기서, R¹ 및 m은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다).

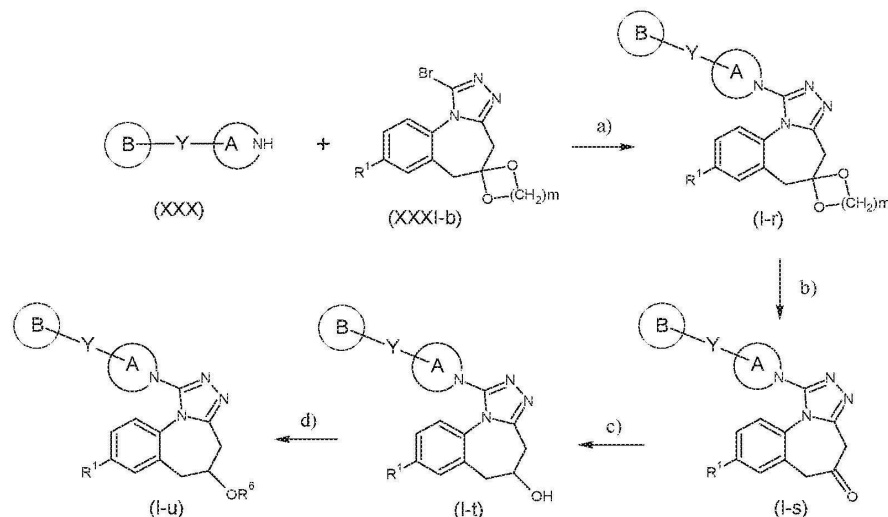
바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

단계 a) 디클로로메탄, 트리플루오로아세트산, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트, 실온, 20 내지 25시간;

단계 b) 포르밀 하이드라진, 디클로로메탄, 40℃, 선택적으로 용매를 디옥산으로 교체, 90℃, 15 내지 40시간;

단계 c) N-브로모숙신이미드, 테트라하이드로푸란, 70℃, 10 내지 60분.

반응식 18에 따르면, 일반 화학식 (XXXI-b)의 화합물은 일반 화학식 (XXX)의 화합물과 반응되며(단계 a))(여기서, 고리 B 및 Y는 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이다), 얻어진 일반 화학식 (I-r)의 화합물로부터의 보호기는 제거되며(단계 b)), 얻어진 일반 화학식 (I-s)의 케토 유도체는 환원되어(단계 c))(여기서, 고리 B, Y, m 및 R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착된다) 일반 화학식 (I-t)의 하이드록시 유도체를 수득하고, 이는 아실화되거나 알킬화될 수 있으며(단계 d)), 이에 따라, 일반 화학식 (I-u)의 화합물이 수득된다(여기서, 고리 B, Y, R¹ 및 R⁶은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 1 또는 2개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 코어의 트리아졸 고리에 부착된다).



반응식 18

바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

단계 a) 용융(용매 없이), 130 내지 140℃, 3 내지 72시간;

단계 b) 메탄올, cc. 염산, 70℃, 2 내지 6시간;

[0787] 단계 c) 메탄올, 나트륨 보로하이드라이드, 0 내지 25℃, 2 내지 4시간;

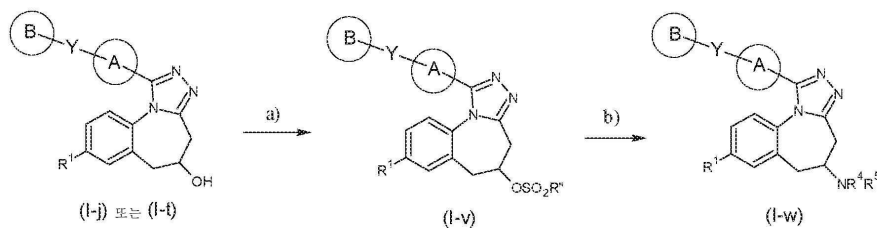
[0788] 단계 d) i) 아실 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0789] ii) 아실 클로라이드, 디클로로메탄, tri에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0790] iii) 알킬 할라이드, 나트륨 하이드라이드, 테트라하이드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간.

[0791] 일반 화학식 (I-t)의 하이드록시 유도체는 요망되는 경우에, 또한, 새로운 치환체의 도입 및/또는 개질, 기존 치환체의 제거 및/또는 염-형성 및/또는 염으로부터 염기의 방출 및/또는 라세믹 혼합물로부터 거울상이성질체의 제조와 함께 공지된 방법에 의해 일반 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다.

[0792] 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 수소이며, R^3 은 NR^4R^5 이며, R^4 및 R^5 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성하는 경우에, 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 방식의 반응식 19의 절차에 따라 제조된다:



[0793]

[0794] 반응식 19

[0795] 일반 화학식 (I-j) 또는 (I-t)의 화합물은 설폰화되며(단계 a)) 얻어진 일반 화학식 (I-v)의 화합물은 화학식 NHR^4R^5 (여기서, R^4 및 R^5 는 이러한 것이 부착된 N과 함께 결합되어 헤테로사이클을 형성한다)의 아민과 반응되어(단계 b))(여기서, 고리 B, Y, 고리 A 및 R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, R'' 은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 4-메틸페닐 기이다) 일반 화학식 (I-w)의 화합물을 수득한다. 화학식 NHR^4R^5 의 아민은 상업적으로 입수 가능하거나 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

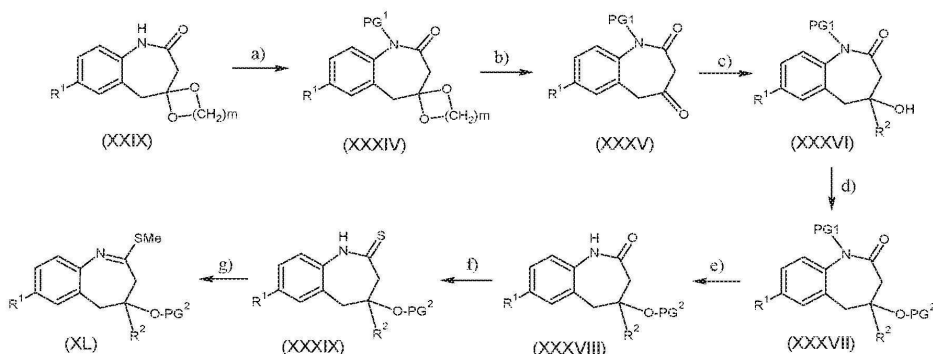
[0796] 바람직한 구현예는 예를 들어, 하기와 같다:

[0797] 단계 a) i) 설폰일 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0798] ii) 설폰일 클로라이드, 디클로로메탄, tri에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간;

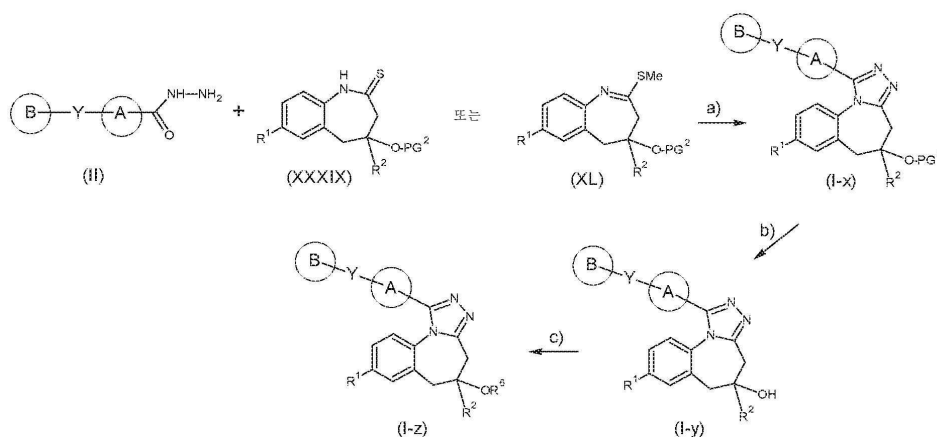
[0799] 단계 b) NHR^4R^5 , N,N-디메틸포름아미드, 60 내지 120℃, 4 내지 24시간.

[0800] 일반 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬이며, R^3 은 OR^6 기인 경우에, 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 방식의 반응식 20에 따라 제조된다:



[0801]

- [0802] 반응식 20
- [0803] 일반 화학식 (XXXIV)의 화합물은 보호되어(단계 a)) 일반 화학식 (XXXIV)의 화합물(여기서, R^1 및 m 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, PG1은 보호기이다)[Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193], 바람직하게 4-메톡시벤질 보호기를 획득하고, 이후에, 케탈은 적합한 산으로 제거되며(단계 b)), 획득된 일반 화학식 (XXXV)의 옥소 유도체는 적합한 알킬 리튬 또는 그리그나드 시약과 반응되어(단계 c)) 일반 화학식 (XXXVI)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, PG1은 보호기, 바람직하게 4-메톡시벤질 보호기이며, R^2 는 C_{1-4} 알킬 기이다)을 획득한다. 일반 화학식 (XXXVI)의 화합물의 하이드록시기를 보호함으로써(단계 d)), 일반 화학식 (XXXVII)의 보호된 하이드록시 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, PG¹은 보호기, 바람직하게 4-메톡시벤질 보호기이며, R^2 는 C_{1-4} 알킬 기이며, PG²는 보호기이다)[Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-diols, pages 17-471], 바람직하게 실릴 보호기가 획득된다. 이에 따라 획득된 일반 화학식 (XXXVIII)의 화합물로부터 일반 화학식 (XXXVII)의 화합물의 탈보호 후(단계 e))에, 일반 화학식 (XXXIX)의 벤즈아제핀-티온 유도체는 로손 시약으로 제조되고(단계 f)), 이후에 메틸화되어(단계 g)) 일반 화학식 (XL)의 화합물을 획득한다.
- [0804] 바람직한 구현예는 예를 들어, 하기와 같다:
- [0805] 단계 a) 4-메톡시벤질클로라이드, 나트륨 하이드라이드, N,N-디메틸포름아미드, 0 내지 25℃, 3 내지 6시간;
- [0806] 단계 b) 아세트산, 환류, 6 내지 20시간;
- [0807] 단계 c) i) 알킬 리튬, 테트라하이드로푸란, (-78)℃, 1 내지 4시간, 또는
- [0808] ii) R^2MgCl_xLiCl , 테트라하이드로푸란, (-20℃) 내지 (-15℃), 1 내지 6시간, 또는
- [0809] iii) R^2MgCl , 테트라하이드로푸란, $CeCl^3$, (-78) 내지 0℃, 12 내지 70시간;
- [0810] 단계 d) 1H-이미다졸, 실릴 클로라이드, N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간;
- [0811] 단계 e) i) 암모늄 세륨 니트레이트, 물, 아세트니트릴, 0 내지 25℃, 6 내지 18시간, 또는
- [0812] ii) 트리플루오로아세트산, 디클로로메탄, 실온, 12 내지 24시간, 또는
- [0813] iii) 트리플루오로메탄설폰산, 디클로로메탄, 실온, 2 내지 12시간;
- [0814] 단계 f) 로손 시약, 피리딘, 환류, 4 내지 5시간;
- [0815] 단계 g) 요오도메탄, 칼륨 카르보네이트, 아세톤, 실온, 4 내지 24시간.
- [0816] 일반 화학식 (XXXIX) 또는 (XL)의 화합물은 일반 화학식 (II)의 화합물과 반응되어(반응식 21의 단계 a), 일반 화학식 (I-x)의 화합물(여기서, 고리 B, Y, 고리 A 및 R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, PG²는 보호기)[Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-diols, pages 17-471], 바람직하게 실릴 보호기이며, R^2 는 C_{1-4} 알킬 기이다)을 획득한다. 보호기는 얻어진 일반 화학식 (I-x)의 화합물로부터 제거되어(단계 b)) 일반 화학식 (I-y)의 화합물을 획득한다.



[0817]

[0818]

반응식 21

[0819]

일반 화학식 (I-y)의 하이드록시 유도체는 요망되는 경우에, 또한, 새로운 치환체의 도입 및/또는 개질, 기존 치환체의 제거 및/또는 염-형성 및/또는 염으로부터 염기의 방출 및/또는 예를 들어 단계 c)에 기술된 방법을 이용한 라세믹 혼합물로부터 거울상이성질체의 제조와 함께 공지된 방법에 의해 일반 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다.

[0820]

바람직한 구현예는 예를 들어, 하기와 같다:

[0821]

단계 a) i) 140℃에서 20 내지 150시간 동안 자일렌 중에서 (II) 및 (XXXIX)의 반응, 또는

[0822]

ii) 110℃에서 20 내지 50시간 동안 n-부탄올 중에서 (II) 및 (XXXIX)의 반응, 또는

[0823]

iii) 110℃에서 4 내지 20시간 동안 1,4-디옥산 중에서 (II) 및 (XXXIX)의 반응, 또는

[0824]

iv) 140℃에서 4 내지 20시간 동안 자일렌 중에서 촉매 염화수소의 존재 하에서 (II) 및 (XL)의 반응, 또는

[0825]

v) 110℃에서 4 내지 20시간 동안 1,4-디옥산 중에서 촉매 염화수소의 존재 하에서 (II) 및 (XL)의 반응,

[0826]

단계 b) 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라하이드로푸란, 실온, 3 내지 10시간;

[0827]

단계 c) i) 알킬 할라이드, 나트륨 하이드라이드, 테트라하이드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0828]

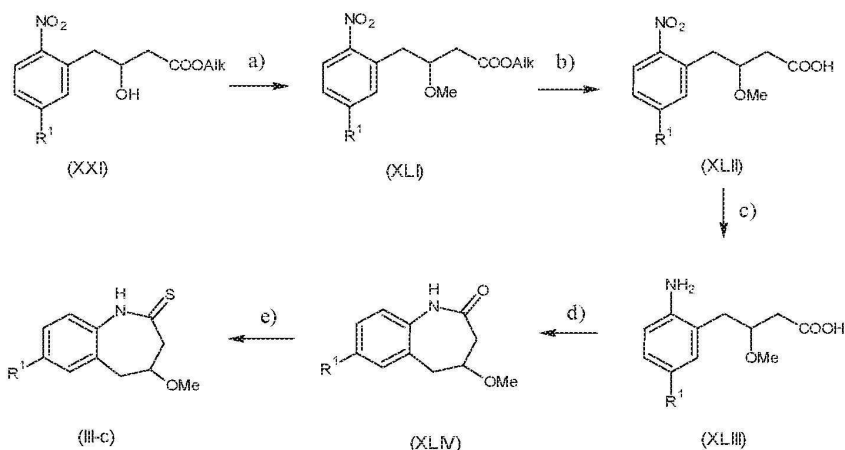
ii) 아실 클로라이드, 디클로로메탄, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민, 실온, 4 내지 20시간, 또는

[0829]

iii) 아실 클로라이드, 피리딘, 실온, 4 내지 20시간.

[0830]

일반 화학식 (I)의 화합물에서, R²는 수소이며, R³은 -OCH₃ 기인 경우에, 일반 화학식 (III)의 벤즈아제핀-티온 유도체는 반응식 22의 절차에 의해 제조될 수 있다.



[0831]

[0832]

반응식 22

[0833]

일반 화학식 (XXI)의 화합물의 하이드록시 기(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)는 메틸화되어(단계 a)) 일반 화학식 (XLI)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며 Alk는 C_{1-4} 알킬 기이다)을 수득한다. 후자의 에스테르 기는 가수분해되고(단계 b)), 이후에 이에 따라 수득된 일반 화학식 (XLII)의 화합물(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)의 니트로 기는 환원되어(단계 c)) 일반 화학식 (XLIII)의 아민 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)를 수득하며, 이는 아마이드 결합을 형성할 수 있는 시약에 의해 고리-폐쇄되어(단계 d)) 일반 화학식 (XLIV)의 벤즈아제핀(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)을 수득하고, 이는 로손 시약과 반응되어(단계 e)) 일반 화학식 (III-c)의 벤즈아제핀-티온 유도체(여기서, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)를 수득한다.

[0834]

바람직한 구현예는 예를 들어, 하기와 같다:

[0835]

단계 a) 디클로로메탄, 1,8-비스(디메틸아미노)나프탈렌, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트, 실온, 20 내지 25시간;

[0836]

단계 b) 나트륨 하이드록사이드, 메탄올, 물, 실온, 4 내지 20시간;

[0837]

단계 c) Pt/C 촉매의 존재 하에서의 수소화, 톨루엔, 실온, 4 내지 20시간;

[0838]

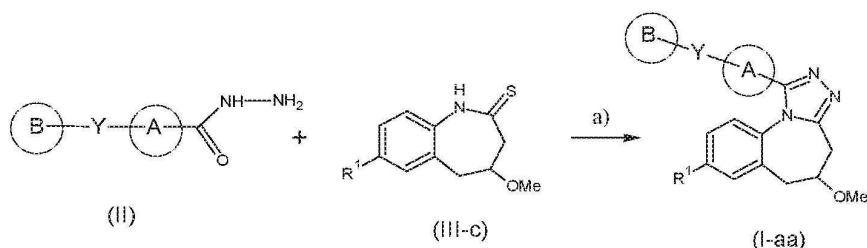
단계 d) N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드, N,N-디이소프로필에틸아민, N,N-디메틸포름아미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물, 실온, 4 내지 20시간;

[0839]

단계 e) 로손 시약, 테트라하이드로푸란, 실온, 2 내지 20시간;

[0840]

일반 화학식 (I-aa)의 화합물은 일반 화학식 (III-c)의 화합물 및 일반 화학식 (II)의 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다(반응식 23):



[0841]

[0842]

반응식 23

[0843]

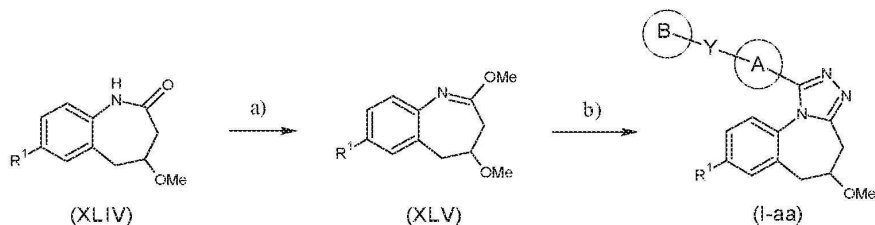
- 여기서, 고리 B, Y, R^1 은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는

1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다.

[0844] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0845] 단계 a) 부탄올, 140°C에서, 20 내지 120시간 동안.

[0846] 일반 화학식 (I-aa)의 화합물은 또한, 반응식 24에 도시된 방법에 따라 일반 화학식 (XLIV)의 화합물로부터 합성될 수 있다.



[0847]

[0848] 반응식 24

[0849] 일반 화학식 (XLIV)의 화합물은 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트로 메틸화되며(단계 a)) 및 이에 따라 수득된 일반 화학식 (XLV)의 화합물은 일반 화학식 (II)의 화합물(여기서, 고리 B, Y, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같으며, 고리 A는 사이클로알킬 또는 1개의 N을 함유한 4원 내지 7원 포화된 헤테로사이클이며, 여기서, 고리 A는 고리 질소를 통해 Y에 부착된다)과 인시튜로 반응되어 일반 화학식 (I-aa)의 화합물을 수득한다.

[0850] 바람직한 구현에는 예를 들어, 하기와 같다:

[0851] 단계 a) 디클로로메탄, 트리플루오로아세트산, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트, 실온, 20 내지 40시간;

[0852] 단계 b) i) 화학식 (II)의 화합물, 디클로로메탄, 40°C, 2 내지 20시간

[0853] ii) 화학식 (II)의 화합물, 아세트니트릴, 환류 온도, 1 내지 10시간.

[0854] 일반 화학식 (XIII), (XXV) 및 (XLIV)의 화합물의 제조를 위해 사용되는 "아미드 결합을 형성할 수 있는 시약"은 예를 들어, 하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 또는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)일 수 있다. 반응은 실온 내지 0°C에서 바람직하게 염기, 예를 들어, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)의 존재 하에서, 적합한 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 탄화수소 또는 염소화된 탄화수소 또는 이들의 혼합물에서 수행된다. 반응은 이후에 박막 크로마토그래피로 이어진다. 요망되는 반응 시간은 4 내지 20시간이다.

[0855] 상기 반응을 위해 요구되는 시약 및 상세한 공정 단계는 실시예에 기술되어 있다.

[0856] 본 발명의 양태는 일반 화학식 (I)의 화합물(여기서, R¹은 일반 화학식 (I)에 대해 상기에서 규정된 바와 같다)을 제조하는 공정에서 합성된 일반 화학식 (III-a), (III-b), (III-c), (IV-a), (XIII), (XXV), (XXIX) 및 (XLIV)로 표현되는 신규한 중간체, 특히, 3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 3), 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 4), 3차-부틸 [7-클로로-2-(메틸설퍼닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 5), 3차-부틸-(7-브로모-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 32), 3차-부틸-(7-브로모-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 33), 7-브로모-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 36), 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53), 4-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 62), 4-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온(중간체 63), 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 또는 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온(중간체 103)이다.

[0857] 본 발명의 일반 화학식 (I)의 화합물 각각의 활성 데이터는 하기에 기술되는 방법에 의해 시험관내 및 생체내에

서 결정된다.

[0858] **인간 바소프레신 V1a 수용체 결합 검정**

[0859] **세포 및 방사리간드**

[0860] 방사리간드로서 인간 바소프레신 V1a 수용체 및 바소프레신(8-L-아르기닌), [페닐알라닐-3,4,5-³H(N)] 표지된 화합물(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)을 구성적으로 및 안정하게 발현하는 불멸화 1321N1 세포주(Perkin Elmer, ES-361-M400-UA)는 제조된 화합물의 친화력을 결정하기 위해 사용되었다.

[0861] **방법**

[0862] 막-제조: 전파된 인간 바소프레신 V1a 수용체를 발현시키는 불멸화 1321N1 세포의 막 제조는 Jarvis's 방법 [Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 310:407-16]에 따라 제조되었다. 세포는 분취 완충제(50 mM Tris, 1 mM EDTA, 0.1 mM PMSF)에 현탁되고, 유리 균질화 포터로 균질화되었다. 미가공 막 분획을 분리하기 위해, 2개의 연속적인 원심분리 절차(4℃에서 20분 동안 40,000 g)가 실행되었고, 이후에, 막은 최종 세척 단계 동안 예비 완충제로 취하였으며, 이는 분취액으로 나누고, 이는 측정 시간까지 -80℃에서 저장되었다.

[0863] 제조된 막의 단백질 함량은 소 혈청 알부민(BSA)의 표준 희석 라인을 사용하여 Lowry 방법에 따라 결정되었다 [Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75].

[0864] 수용체 결합 시험: 수용체 결합 검정에서, 미지 친화력을 갖는 물질은 최소 8개의 상이한 농도에서 사용되었으며, 각 농도에서 3개가 나란히 있다. 최종 친화력 값을 결정하기 위해, 적어도 2개의 독립 실험의 결과가 고려되었다. 검정 혼합물은 인큐베이션 완충제(50 mM Tris-HCl, pH 7.4 + 3% BSA), 방사리간드로서 인간 바소프레신 V1a 수용체(167 µg/ml) 및 바소프레신(8-L-아르기닌), [페닐알라닐-3,4,5-³H(N)]을 발현시키는 1321N1 세포의 막 제조를 포함하였다.

[0865] 비특이적 결합 값은 비표지된 1.2×10^{-6} M (Arg^8)-바소프레신의 존재 하에서 결정되었다. 샘플은 27℃에서 60분 동안 0.33 ml의 총 부피로 인큐베이션되었다. 막-결합된 및 자유 리간드는 0.5% 폴리에틸렌이민-함침된 UniFilter® GF/BTM를 통한 여과에 의해 분리되었다. 필터 플레이트를 건조 후에, 40 µl Microscint-20(Packard) 섬광 각테일이 샘플에 첨가되었다. 마지막으로, 방사능은 MicroBeta² Microplate Counter(Perkin Elmer)를 이용하여 측정되었다.

[0866] IC₅₀ 데이터(즉, 특이적 결합된 방사리간드의 50%를 대체하는 미지 물질의 농도)는 Origin 7.5. 소프트웨어(OriginLab Corporation, Northampton, USA)로 시그모이드 피팅 수학적 방법 $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$ 를 이용하여 농도-변위 곡선으로부터 계산된다. 피팅 동안, 점근선은 고정되지 않는다. K_i 값(억제 상수)은 Cheng-Prusoff 방정식 $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ 로 제공되며, 상기 식에서, [L]은 실험에서 사용되는 방사리간드 농도이며, [K_D]는 제공된 수용체에 대한 방사성 표지된 리간드의 친화력이다. K_D는 Scatchard 곡선을 이용하여 사전에 결정된다.

[0867] **인간 바소프레신 V1a 수용체 발현 세포주에 대한 화합물을 시험하는 기능적 검정**

[0868] **세포**

[0869] 인간 바소프레신 V1a 수용체를 구성적으로 및 안정하게 발현시키는 불멸화 1321N1 세포주(Perkin Elmer, ES-361-M400-UA)는 제조된 화합물을 측정하기 위해 사용되었다. 측정된 GPCR 수용체의 일반적인 2차 메신저 경로, 내인성 Gq-관련 시스템이 사용되었다.

[0870] **방법**

[0871] 30,000개 세포/플레이트를 사용하여, 화합물은 96-웰 플레이트 상에서 측정되었다. 측정의 완충제 조성물은 하기와 같다(mM로 표현됨): 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 2 MgCl₂, 10 글루코오스, 10 HEPES (4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진-에탄설폰산), 2 프로베네시드, pH = 7.4. FLIPR 칼슘 5 키트(Molecular Devices)는 형광 염료로서 사용되었으며, 배지는 염료로 채우기 전에 제거되지 않았으며, 세포는 전 또는 후에 세척되지 않았다. 인큐베이션은 실온에서 수행되었으며, DMSO의 최종 농도는 1%이었다. 측정되는 물질은 15 내지 20분 사전처리에서

투여되고, 각 농도에서 적어도 2개의 병렬의 각 화합물이 측정되었다.

[0872] 형광 신호는 세포내 Ca^{2+} 수준을 결정하기 위해 사용되었으며, 판독기는 FlexStation II96이었다. 세포질 Ca^{2+} 농도는 FlexStation II96 플레이트 판독기(여기: 485 nm, 방출: 525 nm)를 이용하여 형광법에 의해 측정되었다. 형광 신호는 1분 동안 1.4초마다 기록되었다. 사용된 참조 화합물은 하기와 같다: 각 플레이트에 대해 결정된, EC_{80} 의 농도에서 효능제로서 (Arg^8)-바소프레신, 및 1 μm 에서 길항제로서 렐코바판(Relcovaptan). 각 농도에서 억제% 및 화합물의 IC_{50} 값이 결정되었으며, 여기서 농도 라인이 또한 측정되었다.

[0873] 전체 AVP 농도-반응 곡선은 각 플레이트 상에서 기록되었다. 측정된 화합물의 효과는 대조 반응과 비교하여 상대 억제 백분율에 의해 표현되었다. 데이터의 그래픽 표현을 위해, 비선형 4 파라미터 정렬은 수학적 식 $y = A - D / (1 + (x/C)^B) + D$ 에 따라 SoftMaxPro 소프트웨어를 이용하여 적용되었으며, 상기 식에서, $A = 0$ 및 $D = 100$ - 하한/상한 고정 점근선, y = 억제 백분율, x = 시험된 화합물의 농도의 로그값, B = 곡선의 기울기, 및 $C = \text{IC}_{50}$ (대조 반응의 50% 억제에 속하는 농도). 평균 IC_{50} 값은 모든 경우에 적어도 3회의 독립적인 측정으로부터 계산되었다.

[0874] 표 1: 인간 바소프레신 V1a 수용체 결합 검정 및 기능적 검정에서 측정된 본 발명의 화합물의 효과

실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K_i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC_{50} (nM)	실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K_i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC_{50} (nM)
1	6	95	21	0.7	4
2	7	170	22	0.5	2.8
3	2.1	16	23	1	6.4
4	70	825	24	1	7
5	3.8	17	25	2.3	23
6	2	9	26	0.7	4.5
7	2.1	20	27	1.1	7
8	1.3	6.8	28	0.7	5.4
9	0.8	3	29	0.6	5.4
10	1.8	12	30	1.4	15
11	32	480	31	17	260
12	0.8	9	32	6	85
13	5	45	33	111	480
14	1.1	10	34	52	700
15	0.4	3.7	35	9.7	160
16	3	10	36	36	610
17	2.1	35	37	7	100
18	0.5	1.6	38	2	30
19	0.4	1.8	39	1.4	8.3
20	0.7	1	40	0.9	8.4

[0875]

실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K_i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC_{50} (nM)	실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K_i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC_{50} (nM)
41	600	N.D.	71	14	22
42	1 μ M 에서 42%	N.D.	72	7.5	21
43	88	210	73	1.6	3.3
44	26	480	74	4	2.6
45	38	870	75	3.7	10.4
46	23	410	76	1.1	2.2
47	0.8	2.3	77	1.9	18
48	18	340	78	1.7	12
49	7.5	140	79	71	1855
50	2.7	20	80	58	520
51	7.6	55	81	0.2	1.4
52	11	60	82	29	445
53	0.3	0.9	83	4.4	44
54	0.6	1.2	84	11.4	72
55	0.3	1.1	85	0.4	1.8
56	0.3	1.2	86	2.2	12
57	0.3	1.8	87	2.5	57
58	0.3	1.4	88	0.3	0.9
59	0.8	2.5	89	0.4	1.9
60	2.0	45	90	10.2	152
61	0.4	2.5	91	9.1	45
62	0.2	1.1	92	1.9	16
63	0.3	1.4	93	3.2	16
64	0.5	1.1	94	2.0	23
65	0.5	1.0	95	547	1 μ M 에서 22%
66	0.8	2.2	96	0.2	0.8
67	0.6	2.3	97	122	1 μ M 에서 34%
68	9.4	33	98	2.1	39
69	10	139	99	0.3	2.5
70	0.4	1.2	100	0.2	1.5

[0876]

실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K_i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC_{50} (nM)	실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K_i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC_{50} (nM)
101	0.2	1.3	131	0.3	0.7
102	5.9	23	132	0.3	2.5
103	0.2	0.7	133	0.4	6.5
104	0.2	0.6	134	0.2	1.5
105	0.3	1.4	135	2.9	54
106	0.1	1.8	136	0.2	1.6
107	1.0	12	137	0.7	9.2
108	0.2	4.9	138	0.2	5
109	0.4	2.7	139	9.3	130
110	2.1	8.3	140	2.4	57
111	0.3	2.4	141	0.7	8.9
112	45.4	213	142	14.3	225
113	21	305	143	5.0	156
114	26.5	205	144	34	168
115	0.5	0.8	145	12.7	47
116	0.7	2.1	146	3.2	78
117	0.9	4.3	147	1.0	9.4
118	66	251	148	1.2	26
119	27	111	149	0.8	15
120	52	465	150	5.6	94
121	79	442	151	30	209
122	3	14	152	67	737
123	2.1	6.3	153	20.5	307
124	1.7	5.1	154	0.8	21
125	0.8	2.3	155	0.04	0.7
126	0.6	1.8	156	0.5	9.5
127	2.8	17	157	0.1	0.5
128	2	14	158	62	1510
129	0.5	20	159	8	216
130	2.4	6.1	160	0.4	4.9

[0877]

실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K _i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K _i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC ₅₀ (nM)
161	1.8	34	191	0.3	2.9
162	0.5	2.9	192	0.8	6.3
163	1.0	6.2	193	0.1	0.9
164	0.3	0.9	194	1.1	22
165	1.5	21	195	0.3	1.6
166	6.2	169	196	0.5	2.7
167	0.4	2.6	197	0.3	4.1
168	0.4	0.8	198	0.2	0.9
169	0.9	2.3	199	2.2	23
170	15.3	38	200	114	1187
171	0.6	1.2	201	3.9	19
172	0.7	5.6	202	0.4	1.0
173	1.6	11	203	10.1	210
174	0.7	3	204	0.2	2.7
175	50.5	323	205	0.2	2.7
176	0.4	1.1	206	0.2	0.9
177	0.3	0.9	207	0.3	4.2
178	3.9	19	208	0.1	2.2
179	0.2	1.4	209	0.2	1.6
180	1.1	4.1	210	56	292
181	0.5	1.8	211	0.7	1.3
182	19	416	212	2.8	34
183	102	2120	213	0.6	5.5
184	0.6	25	214	66	672
185	4.1	19	215	0.2	3.7
186	0.4	1.2	216	0.7	1.5
187	86	4750	217	0.3	1.4
188	0.5	5.3	218	97	1253
189	10	229	219	0.2	22
190	5.3	105	220	0.4	2.6

[0878]

실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K _i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	hV1a 세포주에서의 K _i (nM)	hV1a 세포주에서의 IC ₅₀ (nM)
221	0.9	9.8	238	0.7	8.2
222	5.8	40	239	1.2	5.6
223	1.6	8.1	240	0.5	3.1
224	0.7	3.6	241	0.4	2.6
225	48	854	242	0.5	1.8
226	0.5	4.2	243	0.4	2.8
227	1.0	51	244	25	263
228	0.8	6.1	245	7	130
229	0.4	2.1	246	0.5	3.4
230	0.7	12	247	5	30
231	1.1	5.9	248	2.3	22
232	1.3	9.2	249	0.8	7
233	6.9	53	250	2.9	27
234	3.8	57	251	18.5	152
235	0.3	22	252	0.7	8.2
236	0.9	4.2	253	5	66
237	0.2	1.5			

[0879]

[0880] **마우스 바소프레신 V1a 수용체 결합 검정**

[0881] **세포 및 방사리간드**

[0882] 방사리간드로서 마우스 바소프레신 V1a 수용체 바소프레신(8-L-아르기닌), [페닐알라닐-3,4,5-³H(N)] 표지된 화합물(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)을 구성적으로 및 안정하게 발현시키는 불멸화 1321N1 세포주(B9/1321N1 클론)는 제조된 화합물의 친화력을 결정하기 위해 사용되었다.

[0883] **방법**

[0884] 막-제조: 전파된 마우스 바소프레신 V1a 수용체를 발현시키는 불멸화 1321N1 세포의 막 제조는 Jarvis 방법 (Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 310:407-16)에 따라 제조되었다. 세포는 분취 완충제(50 mM Tris, 1 mM EDTA, 0.1 mM PMSF)에 현탁되고, 유리 균질화 포터로 균질화되었다. 미가공 막 분획을 분리하기 위

해, 2개의 연속적인 원심분리 절차(4℃에서 20분 동안 40,000 g)가 실행되었고, 이후에, 막은 최종 세척 단계 동안 예비 완충제로 취하였으며, 이는 분취액으로 나누고, 이는 측정 시간까지 -80℃에서 저장되었다.

[0885] 제조된 막의 단백질 함량은 소 혈청 알부민(BSA)의 표준 회석 라인을 사용하여 Lowry 방법에 따라 결정되었다 [Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75].

[0886] 수용체 결합 시험: 수용체 결합 검정에서, 미지 친화력을 갖는 물질은 최소 8개의 상이한 농도에서 사용되었으며, 각 농도에서 3개가 나란히 있다. 최종 친화력 값을 결정하기 위해, 적어도 2개의 독립 실험의 결과가 고려되었다. 검정 혼합물은 인큐베이션 완충제(50 mM Tris-HCl, pH 7.4 + 3% BSA), 방사리간드로서 인간 바소프레신 V1a 수용체(152 µg/ml) 및 바소프레신(8-L-아르기닌), [페닐알라닐-3,4,5-³H(N)]을 발현시키는 1321N1 세포의 막 제조를 포함하였다(약 35 내지 50% 농도의 K_D).

[0887] 비특이적 결합 값은 비표지된 1.2×10^{-6} M (Arg⁸)-바소프레신의 존재 하에서 결정되었다. 샘플은 27℃에서 60분 동안 0.33 ml의 총 부피로 인큐베이션되었다. 막-결합된 및 자유 리간드는 0.5% 폴리에틸렌이민-함침된 UniFilter® GF/B™를 통한 여과에 의해 분리되었다. 필터 플레이트를 건조 후에, 40 µl Microscint-20(Packard) 섬광 각테일이 샘플에 첨가되었다. 마지막으로, 방사능은 MicroBeta² Microplate Counter(Perkin Elmer)를 이용하여 측정되었다.

[0888] 물질의 방사리간드 클램핑 능력은 적어도 2회의 독립적인 실험에서 결정된다. 특이적 방사리간드 결합은 포화량의 비표지된 리간드 또는 상이한 농도의 시험될 물질의 존재 하에서 전체 결합과 비-특이적 결합 간의 차이로서 규정될 수 있다. 결과는 시험될 물질의 존재 하에서 달성되는 특이적 결합의 억제 백분율로서 제공된다.

[0889] IC₅₀ 데이터(즉, 특이적 결합된 방사리간드의 50%를 대체하는 미지 물질의 농도)는 Origin 7.5. 소프트웨어 (OriginLab Corporation, Northampton, USA)로 시그모이드 피팅 수학적 방법 $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p) + A2$ 를 이용하여 농도-변위 곡선으로부터 계산된다. 피팅 동안, 점근선은 고정되지 않는다. K_i 값(억제 상수)은 Cheng-Prusoff 방정식 $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ 로 제공되며, 상기 식에서, [L]은 실험에서 사용되는 방사리간드 농도이며, [K_D]는 제공된 수용체에 대한 방사성 표지된 리간드의 친화력이다. K_D는 Scatchard 곡선을 이용하여 사전에 결정된다.

[0890] 표 2: 마우스 바소프레신 V1a 수용체 결합 검정에서 측정된 본 발명의 특정 화합물의 결합 친화력

실시에 번호	mV1a 세포주에서의 K _i (nM)
8	161
9	31
24	25
25	353
26	15
53	1.1
54	43
55	21
57	12
62	0.6
63	13

[0891]

[0892] 인간 바소프레신 V2 수용체 결합 검정

[0893] 세포 및 방사리간드

[0894] 인간 바소프레신 V2 수용체를 안정하고 구성적으로 발현시키는 불멸화 1321N1 세포주(Perkin Elmer, ES-363-M400UA)(LotNo:1765208), 인간 바소프레신 V2 수용체(Perkin Elmer, 6110541400UA) 및 바소프레신 (8-L-아르기닌)을 발현시키는 CHO-K1 세포막, 방사리간드로서 [페닐알라닐-3,4,5-³H(N)] 표지된 화합물(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)이 사용되어 제조된 화합물의 친화력을 결정하였다.

[0895] 방법

[0896] 수용체 결합 시험: 수용체 결합 검정에서, 미지 친화력을 갖는 물질은 최소 8개의 상이한 농도에서 사용되었으며, 각 농도에서 3개가 나란히 있다. 최종 친화력 값을 결정하기 위해, 적어도 2개의 독립 실험의 결과가 고려되었다. 검정 혼합물은 인큐베이션 완충제(50 mM Tris-HCl, pH 7.4 + 3% BSA), 인간 바소프레신 V1a 수용체 (167 $\mu\text{g/ml}$) 및 바소프레신(8-L-아르기닌)을 발현시키는 1321N1 세포의 막 제조물, 방사리간드로서 [페닐알라닐-3,4,5- $^3\text{H}(\text{N})$]를 포함하였다(약 농도의 K_D).

[0897] 비특이적 결합 값은 비표지된 1.2×10^{-6} M (Arg^8)-바소프레신의 존재 하에서 결정되었다. 샘플은 27°C에서 60분 동안 0.33 ml의 총 부피로 인큐베이션되었다. 막-결합된 및 자유 리간드는 0.5% 폴리에틸렌이민-함침된 UniFilter® GF/BTM를 통한 여과에 의해 분리되었다. 필터 플레이트를 건조 후에, 40 μl Microscint-20(Packard) 섬광 카테일이 샘플에 첨가되었다. 마지막으로, 방사능은 MicroBeta² Microplate Counter(Perkin Elmer)를 이용하여 측정되었다.

[0898] 물질의 방사리간드 변위 능력은 적어도 2회의 독립적인 실험에서 결정된다. 특이적 방사리간드 결합은 포화량의 비표지된 리간드 또는 상이한 농도의 시험될 물질의 존재 하에서 전체 결합과 비-특이적 결합 간의 차이로서 규정될 수 있다. 결과는 시험될 물질의 존재 하에서 달성되는 특이적 결합의 억제 백분율로서 제공된다.

[0899] IC₅₀ 데이터(즉, 특이적 결합된 방사리간드의 50%를 대체하는 미지 물질의 농도)는 Origin 7.5. 소프트웨어(OriginLab Corporation, Northampton, USA)로 시그모이드 피팅 수학적 방법 $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)_p)+A2$ 를 이용하여 농도-변위 곡선으로부터 계산된다. 피팅 동안, 점근선은 고정되지 않는다. K_i 값(억제 상수)은 Cheng-Prusoff 방정식 $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ 로 제공되며, 상기 식에서, [L]은 실험에서 사용되는 방사리간드 농도이며, [K_D]는 제공된 수용체에 대한 방사성 표지된 리간드의 친화력이다. K_D는 Scatchard 곡선을 이용하여 사전에 결정된다.

[0900] **표 3:** 1321N1 세포주 상에서 인간 바소프레신 V2 수용체 결합 검정에서 측정된 본 발명의 특정 화합물의 결합 친화력

실시에 번호	hV2 1321N1 세포주 상에서 1 μM 에서의 K _i 또는 억제율%
1	4%
6	3%
8	3050 nM
9	1190 nM
18	255 nM
19	610 nM
20	365 nM
21	35%
24	2190 nM
25	6%
26	36%
47	366 nM
53	40 nM
54	662 nM
55	469 nM
57	446 nM
62	53 nM
63	575 nM

[0901]

[0902] **방법**

[0903] 수용체 결합 검정은 적어도 8개의 상이한 농도에서 수행되었으며, 2개 또는 3개의 샘플이 각 농도에 있어서 나란히 있으며, 적어도 2개의 독립적인 실험에서 인큐베이션 완충제(50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7.4 + 0.1% BSA), 인간 바소프레신 V2 수용체(7 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) 및 바소프레신 (8-L-아르기닌)을 발현시키는 CHO-K1 세포(Perkin Elmer, 6110541400UA)의 막 제조물, 방사리간드로서 [페닐알라닐-3,4,5-3H(N)](약 농도의 K_D)를 사용한다.

[0904] 비특이적 결합 값은 비표지된 1.2×10^{-6} M (Arg^8)-바소프레신의 존재 하에서 결정되었다. 샘플은 27°C에서 60분

동안 0.55 ml의 총 부피로 인큐베이션되었다. 막-결합된 및 자유 리간드는 0.5% 폴리에틸렌이민-함침된 UniFilter® GF/B™를 통한 여과에 의해 분리되었다. 필터 플레이트는 0.5 mL의 얼음-냉각 세척 완충제(50 mM Tris-HCl, pH 7.4)로 3회 세척되었다. 필터 플레이트를 건조 후에, 40 μ l Microscint-20(Packard) 섬광 각테일이 샘플에 첨가되었다. 마지막으로, 방사능은 MicroBeta² Microplate Counter(Perkin Elmer)를 이용하여 측정되었다.

[0905] 물질의 방사리간드 변위 능력은 적어도 2회의 독립적인 실험에서 결정된다. 특이적 방사리간드 결합은 포화량의 비표지된 리간드 또는 상이한 농도의 시험될 물질의 존재 하에서 전체 결합과 비-특이적 결합 간의 차이로서 규정될 수 있다. 결과는 시험될 물질의 존재 하에서 달성되는 특이적 결합의 억제 백분율로서 제공된다.

[0906] IC₅₀ 데이터(즉, 특이적 결합된 방사리간드의 50%를 대체하는 미지 물질의 농도)는 Origin 7.5. 소프트웨어(OriginLab Corporation, Northampton, USA)로 시그모이드 피팅 수학적 방법 $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$ 를 이용하여 농도-변위 곡선으로부터 계산된다. 피팅 동안, 점근선은 고정되지 않는다. K_i 값(억제 상수)은 Cheng-Prusoff 방정식 $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ 로 제공되며, 상기 식에서, [L]은 실험에서 사용되는 방사리간드 농도이며, [K_D]는 제공된 수용체에 대한 방사성 표지된 리간드의 친화력이다. K_D는 Scatchard 곡선을 이용하여 사전에 결정된다.

[0907] 인간 바소프레신 V2 수용체를 발현시키는 1321N1 세포주 상에서 측정된 친화력 데이터(K_i)는 인간 바소프레신 V2 수용체를 발현시키는 CHO-K1 세포주로 발생된 K_i 결과와 매우 밀접한 상관관계를 갖는다.

[0908] **기능적 V1a 생체내 시험**

[0909] **동물**

[0910] 18 내지 40 g의 체중의 수컷 마우스(NMRI, ToxiCoop)가 사용되었다. 동물은 배달 후에 적어도 5일 동안 유지되었으며, 하우징 및 측정 동안 자유롭게 먹이를 먹고 마셨다. 실험은 지역 동물 보호 위원회에 의해 허용되었고, 유럽 동물 보호 지침(EU 지침 2010/63/EU)에 따라 수행되었다.

[0911] **방법**

[0912] 동물 행동은 자동화된 행동 분석 시스템(LABORAS™)에 의해 측정되었다. 플랫폼 아래에 위치한 센서는 동물의 움직임에 의해 발생된 기계적 진동을 검출하고, 전기 신호로 변환된다[Quinn et al., *J Neurosci Methods* 2003, 130:83-92]. 신호를 분석한 후에, 시스템은 하기 행동 파라미터로 소요된 시간을 분석한다: 운동, 부동, 등산, 털손질. 털손질 알고리즘은 정의에 따라 스크래칭 행동 반응을 측정할 수 있다. 실험 동안, 마우스는 시험 물질 또는 비히클로 사전처리되었으며, 사전처리 기간 후에 스크래칭-유발 화합물(s.c. 0.3 mg/kg 옥시토신)이 투여되었으며, 이후에, 동물은 측정 케이트에 개별적으로 배치되었다. 이의 행동은 1시간 동안 관찰되었다. 탐구 활성을 감소시키기 위해, 동물은 케이지에 대한 1시간 습관화 후에 측정되었다. 행동 파라미터는 대조 동물의 병렬 측정된 파라미터와 비교되었다.

[0913] 물질의 행동 억제 효과는 병렬 측정된 비히클 처리군의 평균 값으로 계산되고, 억제 백분율로서 제시되었다: 0%는 비히클 사전처리된 동물의 스크래칭 행동의 평균 값(및 생리식염수 s.c. 비히클로 사전처리됨)의 스크래칭 행동의 평균 값으로서 표현되었으며, 100%는 옥시토신을 수용한 비히클 사전처리된 동물의 스크래칭의 평균 값으로서 표현되었다. 통계 분석을 위해 Tukey post hoc 시험과 함께 일원 분산 분석(ANOVA)이 사용되었다.

[0914] 놀랍게도, 본 발명의 특정 화합물이 마우스 V1a 수용체 생체내 기능성 시험에 대한 상당한 효과를 형성시킨다는 것이 확인되었다.

[0915] **표 4:** 마우스 생체내 V1a 기능성 시험에서 본 발명의 특정 화합물의 효능: 마우스에서 10 mg/kg p.o. 사전처리 후 옥시토신-유발 스크래칭 행동 반응의 억제

실시예 번호	억제율(%)	실시예 번호	억제율(%)
8	64	63	49
9	106*	66	76
12	34	74	30
23	75	88	79
24	94*	89	50
25	42*	96	49
26	71	99	60
29	89	100	96
53	118	101	105
54	70	103	71
55	91	104	67
56	92	126	43
57	84	157	108
58	96	198	41
60	40	204	65
61	41	205	66
62	99		

* i.p.-치료 후

[0916]

[0917]

랫트에서 자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 태아기 발프로에이트 모델

[0918]

태아 발프로에이트 모델은 우수한 작제물 및 표면적 타당성을 가지며, 이에 따라, ASD의 널리 받아들여진 동물 모델이다[Christensen et al, *JAMA* 2013, 309:1696-1703; Roullet et al, *Neurotoxicol Teratol.* 2013, 36:45-56]. 이러한 모델에서, 시간-메이팅된 암컷 Wistar 랫트(Harlan, UK)는 임신 12.5일에 단일 용량의 발프로산(VPA, i.p. 600 mg/kg)으로 치료되었다. 출생 및 분리 후에, 시험된 수컷 자손은 연구의 완료까지 표준 실험실 조건 하에서 유지되었다. 4마리의 동물은 표준 케이지에서 22 내지 24℃ 외부 온도에서 그리고 12-12시간 낮-밤 사이클(07.30 a.m.-07.30 p.m.)에서 함께 유지되었다. 음식 및 물은 자유롭게 이용 가능하였다. 7일 동안 시험 물질로의 1일 1회 처리 및 측정일에 전처리 후에, 랫트의 행동은 출생 후 59일 또는 60일째에 사회적 선호도 시험에서 평가되었다. 사회적 선호도 시험은 설치류의 자폐 행동을 결정하기 위해 널리 받아들여진 시험 방법이다[Nadler et al, *Genes Brain Behav* 2004, 3:303-314; Bambini-Junior et al, *Brain Res* 2011, 1408:8-16]. 시험은 2가지 패러다임으로 이루어지며, 첫 번째는 사회적 접근 회피 시험이다. 이러한 패러다임에서, 시험된 동물의 사회적 행동은 특수 3-챔버 장치로 결정될 수 있다. 장치에서, 천공된 벽으로 둘러싸인 동종 및 빈 분리된 면적의 접촉 행동이 시험되고 비교될 수 있다. 태아기 발프로에이트-처리된 랫트는 자폐 행동을 나타내고, 자궁 비히클-처리된 대조 동물에서보다 동종에 대한 반응을 찾는데 상당히 적은 시간을 소비한다. 1일 후에, 출생후 60일째에, 랫트는 사회적 기억 및 인식 패러다임에서 시험되었다. 여기에서, 새로운 이전의 미지 동종과의 접촉 행동은 익숙한 동종과 비교하여 측정될 수 있다.

[0919]

사회적 접근 회피 패러다임에서 발프로에이트 치료된 랫트(VPA/VEH)는 자궁 비히클-처리된 동물(VEH/VEH)과 비교하여 사회적 행동으로 소요되는 활동 시간의 유의미한 감소를 나타내었다. 위치 5에서 치환된 본 발명의 특정 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 화합물은 본 검정에서 예상치 못하게 효과적이었으며, 치료는 VPA/VEH의 값을 VEH/VEH 치료된 동물의 값으로 통계적으로 유의미하게 역전되었다.

[0920]

양성 대조군으로서 사용된 SAHA(수베로일 아닐라이드 또는 보리노스타트)로 치료된 랫트는 또한 사회적 탐색 반응에서 소요되는 시간의 통계적으로 유의미한 증가를 나타내었다[Foley et al, *Eur J Pharmacol* 2014, 727:80-86].

[0921]

사회적 기억 인식 패러다임에서, 발프로에이트 처리된 랫트는 자궁 비히클-처리된 대조 동물과 비교하여 새로운 비-친숙한 동물을 탐색하는 데 소요된 활동 시간의 상당한 감소를 나타내었다. 위치 5에서 치환된 본 발명의 특정 5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀 화합물은 동물의 행동을 더욱 사회적으로 만들었고, 새로운 동물로부터 탐색 반응으로 소요된 활동 시간을 유의미하게 증가시킬 수 있었다. 예상치 못하게, 치료는 VPA/VEH의 값을 VEH/VEH 치료된 동물의 값으로 역전시켰다. 양성 대조군으로서 사용된 SAHA로 처리된 랫트는 또한, 탐색 반응으로 소요된 시간의 통계적으로 유의미한 증가를 나타내었다.

[0922]

이에 따라, 본 발명의 특정 화합물은 ASD의 임상적 증상을 암시하는 본 동물 모델에서 상당한 행동 이점을 나타내었으며, 이에 따라, 인간 ASD 증상의 치료에 대한 치료 기회를 제공한다.

[0923] 표 5: 본 발명의 특정 화합물의 사회적 접근 회피 및 사회적 기억 인지의 패러다임의 능동적 접촉 시간에 대한 효과

	사회적-접근 회피		사회적 기억 인지	
	능동 접촉 시간[초]	% 효과	능동 새로운 접촉 시간[초]	% 효과
실시에 26 오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.				
VEH/VEH	147.1 ± 13.8		136.6 ± 7.6	
VPA/VEH	41.1 ± 8.2		18.0 ± 6.2	
VPA/SAHA				
5 mg/kg i.p.	156.0 ± 6.7	115	155.5 ± 5.8	137
VPA/실시에 26				
1.5 mg/kg i.p.	71.2 ± 15.9	30	83.7 ± 11.8	66
5 mg/kg i.p.	116.4 ± 22.5	75	133.5 ± 10.0	115
15 mg/kg i.p.	148.7 ± 8.3	107	141.9 ± 9.1	124

[0924]

[0925] 표에 제시된 데이터는 평균 ± 평균의 표준 편차(S.E.M.)로서 제공되고, 소수점 이하 1자리에서 반올림된다. 백분율은 미가공 데이터로부터 계산되고, 정수값에서 반올림되었다(여기서, VEH/VEH = 100%, VPA/VEH = 0%).

[0926] 본 발명은 하기 구현예에 의해 추가로 예시될 것이며, 하기 구현예로 본 발명의 범위를 한정하지 않는다. 상기 설명 부분 및 실시예로부터, 당업자는 본 발명의 필수 특징을 확인할 수 있고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건으로 구성하기 위해 다양한 변경 및 개질할 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 하기에 기술되는 예시적 실시예에 의해 제한되지 않고 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 규정된다.

[0927] 일반적으로, 일반 화학식 (I)의 화합물은 당업자의 일반적인 지식에 따라 및/또는 하기 실시예에 대해 기술된 방법 및/또는 중간체에 따라 제조될 수 있다. 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하고/거나 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 화합물의 제조 동안, 조합 기술이 이용될 수 있으며, 예를 들어, 여기서, 본 중간체 그룹은 이러한 방법의 이용을 위해 적합하다.

[0928] 합성을 기술하는데, 하기 용어 및 약어가 사용되었다:

[0929] 건조 = 무수

[0930] Boc = 3차-부톡시카르보닐

[0931] DIPEA = N,N-디이소프로필-에틸아민

[0932] DMAP = 4-디메틸아미노-피리딘

[0933] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0934] EDC = N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드

[0935] HOBt = 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물

[0936] HBTU = N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0937] K₂CO₃ = 칼륨 카르보네이트

[0938] 로손 시약 = 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드

[0939] 멜드럼 산 = 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

[0940] MgSO₄ = 마그네슘 설페이트

[0941] NaBH₄ = 나트륨 보로하이드라이드

[0942] NaBH(OAc)₃ = 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드

[0943] NaHCO_3 = 나트륨 바이카르보네이트

[0944] NaCl = 나트륨 클로라이드

[0945] Na_2CO_3 = 나트륨 카르보네이트

[0946] NaOH = 나트륨 하이드록사이드

[0947] Na_2SO_4 = 나트륨 설페이트

[0948] Pd/C = 탄소상 팔라듐

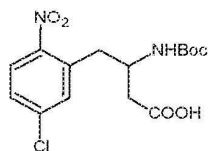
[0949] Phg = 페닐글리신

[0950] Pt/C = 탄소상 백금

[0951] THF = 테트라하이드로푸란

[0952] 중간체 1

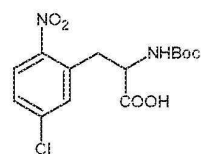
[0953] 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부탄산



[0954]

[0955] 방법 A)

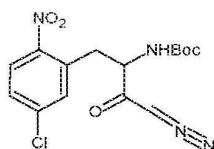
[0956] a) 2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-3-(5-클로로-2-니트로페닐)프로판산



[0957]

[0958] 3.03 g(12.4 mmol)의 2-아미노-3-(5-클로로-2-니트로페닐)프로판산(N.A. Meanwell et al., *J Med Chem* 1991, 34:2906-2916), 55 mL의 1,4-디옥산, 12 mL의 물 및 12.4 mL의 10% NaOH 용액의 냉각되고 교반된 혼합물에, 3.35 g의 디-3차-부틸 디카르보네이트(15.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 완료 후에, 혼합물의 pH를 10% 염산 용액으로 7까지 조정하고, 이를 농축하였다. 디클로로메탄을 잔부에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고형물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 여액을 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 3.83 g(90%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 367.1 (M+Na)⁺.

[0959] b) 3차-부틸 N-[1-(5-클로로-2-니트로페닐)-4-디아조-3-옥소부탄-2-일]카르바메이트

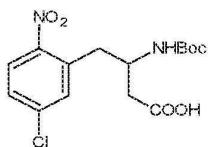


[0960]

[0961] 2.55 g(7.4 mmol)의 2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-3-(5-클로로-2-니트로페닐)프로판산, 40 mL의 디에틸 에테르 및 1.25 mL(9.0 mmol)의 트리에틸아민의 혼합물을 -30℃까지 냉각시키고, 1.15 mL(8.9 mmol)의 이소부틸 클로로포르메이트를 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 -30℃에서 15분 동안 교반하고, 이후에 50 mL의 디에틸 에테르 중 0.7 M 디아조메탄의 용액을 적가하여 -25℃ 내지 -30℃의 온도를 유지하였다. 혼합물을 0℃까지 가온시키고, 이러한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 과량의 디아조메탄을 아세트산으로 분해시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, pH를 NaHCO_3 포화용액으로 7까지 조정하고, 상들을 분리하고, 유기상을

NaCl 포화용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 1.72 g(63%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 391.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0962] c) 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부탄산

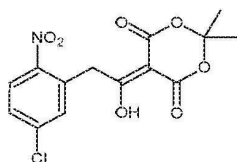


[0963]

[0964] 8.26 g(22.4 mmol)의 3차-부틸 N-[1-(5-클로로-2-니트로페닐)-4-디아조-3-옥소부탄-2-일]카르바메이트, 300 mL의 1,4-디옥산, 60 mL의 물 및 0.49 g(2.1 mmol)의 은 벤조에이트의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에, 300 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 300 mL의 5% 염산을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기상을 포화된 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 5.28 g(66%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 381.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0965] 방법 B)

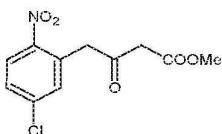
[0966] a) 5-[2-(5-클로로-2-니트로페닐)-1-하이드록시에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온



[0967]

[0968] 4.925 g(22.84 mmol)의 (5-클로로-2-니트로페닐)아세트산(Enamine Ltd.)을 250 mL의 아세트니트릴에 용해하고, 8.95 mL(51.4 mmol)의 DIPEA, 279 mg(2.3 mmol)의 DMAP 및 3.72 g(25.1 mmol)의 펠트럼 산을 교반하면서 첨가하였다. 냉각 후에, 3.1 mL(25.1 mmol)의 피발로일 클로라이드를 서서히 적가하여 온도를 30℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 4시간 동안 45℃에서 교반하고, 이후에, 용액을 0℃까지 냉각시키고, 90 mL의 1N 염산 및 90 mL의 물을 첨가하였다. 침전된 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 6.62 g(85%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

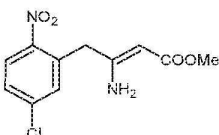
[0969] b) 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트



[0970]

[0971] 6.62 g(19.4 mmol)의 5-[2-(5-클로로-2-니트로페닐)-1-하이드록시에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온, 70 mL의 메탄올 및 280 mL의 톨루엔의 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 130 mL의 포화된 NaCl 및 100 mL의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상들을 분리하고, 유기상을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 5.21 g(99%)의 표제 생성물을 크림-칼라 오일로서 수득하고, 이를 정치시켜 수일 내에 결정화하였다. MS (ESI) m/z 272.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

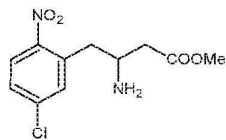
[0972] c) 메틸 3-아미노-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트



[0973]

[0974] 5.40 g(20 mmol)의 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트, 60 mL의 메탄올 및 7.8 g(101 mmol)의 암모늄 아세테이트의 혼합물을 5시간 동안 환류 하에서 가열하고, 이후에, 농축하였다. NaHCO₃ 포화용액을 잔부에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 4.85 g(90%)의 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 271.7 (M+H)⁺.

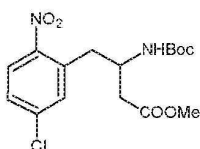
[0975] d) 메틸 3-아미노-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부타노에이트



[0976]

[0977] 11.23 g(41.5 mmol)의 메틸 3-아미노-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트를 120 mL의 아세트산에 용해하고, 6.27 g(29.6 mmol)의 NaBH(OAc)₃을 냉각 및 교반하는 동안 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 추가의 6.27 g(29.6 mmol)의 NaBH(OAc)₃을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 얼음-냉각수에 부었다. 혼합물의 pH를 고체 K₂CO₃으로 8까지 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 11.32 g(100%)의 표제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 273.7 (M+H)⁺.

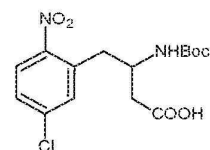
[0978] e) 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부타노에이트



[0979]

[0980] 11.32 g(41.5 mmol)의 메틸 3-아미노-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부타노에이트, 330 mL의 메탄올 및 6.82 g(82.4 mmol)의 NaHCO₃의 혼합물에 11.32 g(51.9 mmol)의 디-3차-부틸 디카르보네이트를 교반 및 교반하는 동안 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 500 mL의 물을 잔부에 첨가하고, 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 13.83 g(89%)의 표제 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 395.0 (M+Na)⁺.

[0981] f) 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부탄산

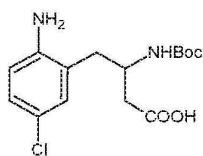


[0982]

[0983] 13.83 g(37.1 mmol)의 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부타노에이트, 260 mL의 THF, 130 mL의 메탄올 및 130 mL의 물의 교반 된 혼합물에, 8 g(190 mmol)의 리튬 하이드록사이드 일수화물을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 300 mL의 물을 잔부에 첨가하고, 혼합물의 pH를 10% 염산으로 5까지 조정하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 13.2 g(99%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 381.1 (M+Na)⁺.

[0984] 중간체 2

[0985] 4-(2-아미노-5-클로로페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부탄산



[0986]

[0987]

방법 A)

[0988]

5.28 g(14.7 mmol)의 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부탄산(중간체 1), 140 mL의 메탄올 및 350 mg(1.47 mmol)의 니켈 클로라이드 6수화물의 혼합물에, 1.35 g(35.7 mmol)의 NaBH₄를 얼음-냉각 하에서 첨가하고, 이후에, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 10% 염산으로 6까지 조정하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 2.11 g(44%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 351.2 (M+Na)⁺.

[0989]

방법 B)

[0990]

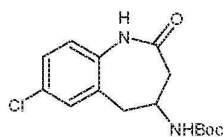
3.0 g(8.34 mmol)의 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부탄산(중간체 1) 및 400 mL의 톨루엔의 혼합물에, 300 mg의 5% Pt/C 촉매를 아르곤 하에서 첨가하고, 이후에, 반응 혼합물을 수소 대기 하, 실온에서 교반하였다. 반응의 완료 후에, 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고, 여액을 농축하였다. 이에 따라, 2.64 g(96%)의 표제 생성물을 수득하였다.

[0991]

중간체 3

[0992]

3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트



[0993]

[0994]

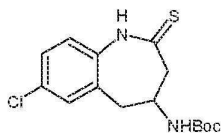
5.52 g(16.79 mmol)의 4-(2-아미노-5-클로로페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부탄산(중간체 2), 60 mL의 DMF, 3.9 g(20.34 mmol)의 EDC, 7 mL(40.2 mmol)의 DIPEA 및 3.08 g(20.1 mmol)의 HOBt의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에, 반응 혼합물을 농축하였다. 100 mL의 NaHCO₃ 포화용액을 잔부에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 결정질 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 4.71 g(90%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 333.1 (M+Na)⁺.

[0995]

중간체 4

[0996]

3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트



[0997]

[0998]

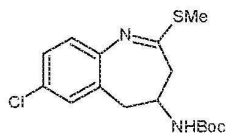
2.35 g(7.56 mmol)의 3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 3), 65 mL의 피리딘 및 3.98 g(9.84 mmol)의 로손 시약의 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하고, 이후에, 반응 혼합물을 농축하였다. 100 mL의 NaHCO₃ 포화용액을 잔부에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 결정질 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 2.32 g(94%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 327.2 (M+H)⁺.

[0999]

중간체 5

[1000]

3차-부틸 [7-클로로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트



[1001]

[1002]

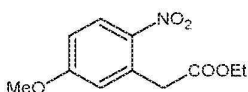
2.32 g(7.1 mmol)의 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트 (중간체 4), 140 mL의 아세톤, 1.96 g(14.2 mmol)의 K_2CO_3 및 1.33 mL(21.4 mmol)의 요오도메탄의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물을 잔부에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 2.04 g(84%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 341.2 ($M+H$)⁺.

[1003]

중간체 6

[1004]

에틸 (5-메톡시-2-니트로페닐)아세테이트



[1005]

[1006]

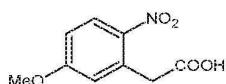
10.18 g(90.7 mmol)의 칼륨-3차-부톡사이드 및 90 mL의 건조 DMF의 혼합물에 3.86 mL(36.3 mmol)의 에틸 클로로아세테이트, 5.56 g(36.3 mmol)의 4-니트로아니솔(Merck) 및 40 mL의 건조 DMF의 혼합물을 질소 하 0℃에서 적가하였다. 얻어진 진한 자주색 반응 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 이후에 35 mL의 3N 염산을 적가하고, 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기상을 수성 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 7.33 g(84%)의 표제 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 240.2 ($M+H$)⁺.

[1007]

중간체 7

[1008]

(5-메톡시-2-니트로페닐)아세트산



[1009]

[1010]

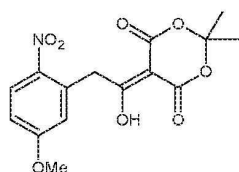
7.33 g(30.6 mmol)의 에틸 (5-메톡시-2-니트로페닐)아세테이트(중간체 6), 1.54 g(36.8 mmol)의 리튬 하이드록사이드 일수화물, 90 mL의 THF 및 45 mL의 물의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔부를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 40 mL의 1N 염산을 수성상에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 2.27 g(35%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 229.1 ($M+NH_4$)⁺.

[1011]

중간체 8

[1012]

5-[1-하이드록시-2-(5-메톡시-2-니트로페닐)에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온



[1013]

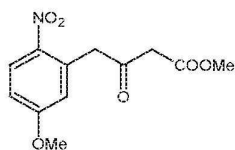
[1014]

2.27 g(10.7 mmol)의 (5-메톡시-2-니트로페닐) 아세트산(중간체 7), 40 mL의 건조 아세트니트릴, 1.70 g(11.8 mmol)의 펠드럼 산, 131 mg(1.07 mmol)의 DMAP 및 4.21 mL(24.2 mmol)의 DIPEA, 1.46 mL(11.8 mmol) 트리메틸 아세틸 클로라이드의 혼합물을 적가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 26 mL의 1N 염산을 적가하고, 60 mL의 물로 희석하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고,

진공 건조기에서 포스포러스 펜톡사이드 상에서 건조시켰다. 이에 따라, 2.45 g(68%)의 표제 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1015] **중간체 9**

[1016] **메틸 4-(5-메톡시-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트**

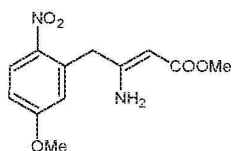


[1017]

[1018] 2.45 g(7.26 mmol)의 5-[1-하이드록시-2-(5-메톡시-2-니트로페닐)에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (중간체 8), 10 mL의 메탄올 및 30 mL의 톨루엔의 혼합물을 115℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온 까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 수성 NaCl을 첨가하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 사이클로헥산을 잔부에 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 생성물을 여과하였다. 이에 따라, 1.85 g(95%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 268.2 (M+H)⁺.

[1019] **중간체 10**

[1020] **메틸 3-아미노-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트**

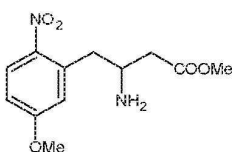


[1021]

[1022] 1.07 g(4 mmol)의 메틸-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 9), 20 mL의 메탄올 및 6.17 g(80 mmol)의 암모늄 아세테이트의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 1시간 동안 교반하고, 생성물을 여과하였다. 이에 따라, 0.92 g(86%)의 표제 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1023] **중간체 11**

[1024] **메틸 3-아미노-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)부타노에이트**

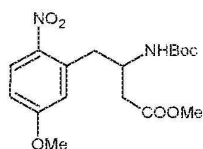


[1025]

[1026] 9 mL의 아세트산에, 0.67 g(17.8 mmol)의 NaBH₄를 온도를 대략 10℃에서 유지하면서 45분에 걸쳐 첨가하였다. 0.79 g(3 mmol)의 메틸-3-아미노-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트(중간체 10)를 얻어진 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각 동안 물로 희석하고, 이후에 고체 K₂CO₃으로 염기 화시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 K₂CO₃ 수용액으로 이후에 NaCl 수용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 0.69 g(87%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 269.2 (M+H)⁺.

[1027] **중간체 12**

[1028] **메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)부타노에이트**



[1029]

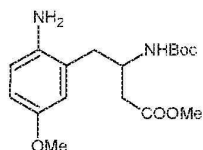
[1030] 0.69 g(2.6 mmol)의 메틸 3-아미노-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 11), 20 mL의 메탄올 및 0.7 g(3.22 mmol) 디-3차-부틸-디카르보네이트의 혼합물에, 0.43 g(5.14 mmol)의 NaHCO_3 을 10℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 침전된 생성물을 여과하였다. 이에 따라, 0.72 g(76%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 391.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[1031]

중간체 13

[1032]

메틸 4-(2-아미노-5-메톡시페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트



[1033]

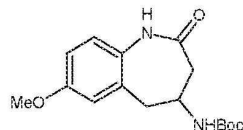
[1034] 50 mL의 메탄올 중 메틸 0.72 g(2 mmol)의 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-메톡시-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 12)를 대기압 하 실온에서 80 mg의 10% Pd/C의 존재 하에서 수소화시켰다. 촉매의 여과 후에, 여액을 농축하여 0.62 g(94%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 339.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1035]

중간체 14

[1036]

3차-부틸 (7-메톡시-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트



[1037]

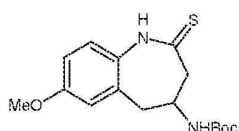
[1038] 0.56 g(1.7 mmol)의 메틸 4-(2-아미노-5-메톡시페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-부타노에이트(중간체 13)를 12 mL의 메탄올에 용해하고, 0.26 mL의 30% 메탄올성 나트륨 메톡사이드 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 1.7 mL의 1N 염산을 냉각 동안 혼합물에 첨가하고, 물로 희석하고, 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 건조기에서 포스포러스 펜톡사이드 상에서 건조시켰다. 이에 따라, 0.4 g(80%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 329.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[1039]

중간체 15

[1040]

3차-부틸 (7-메톡시-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트

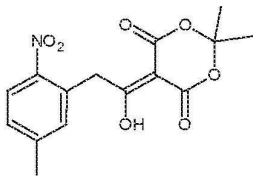


[1041]

[1042] 0.44 g(1.4 mmol)의 3차-부틸 (7-메톡시-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 14), 20 mL의 피리딘 및 1.34 g(3.3 mmol)의 로손 시약의 혼합물을 120℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 5% NaHCO_3 용액으로 2회 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 디에틸 에테르를 잔부에 첨가하고, 침전된 고형물을 1시간의 교반 후에 여과하였다. 미정제 생성물을 7 mL의 에탄올로부터 재결정화하여 0.15 g(32%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 345.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[1043] 중간체 16

[1044] 5-[1-하이드록시-2-(5-메틸-2-니트로페닐)에틸리텐]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

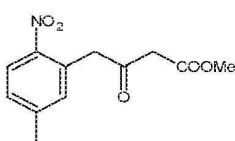


[1045]

[1046] 표제 생성물을 중간체 8에 대해 기술된 방법에 따라 2-(5-메틸-2-니트로페닐) 아세트산(Astatch Inc.)으로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1047] 중간체 17

[1048] 메틸 4-(5-메틸-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트

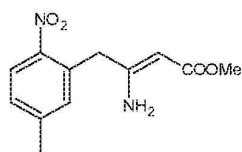


[1049]

[1050] 표제 생성물을 중간체 9에 대해 기술된 방법에 따라 5-[1-하이드록시-2-(5-메틸-2-니트로페닐)에틸리텐]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(중간체 16)으로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1051] 중간체 18

[1052] 메틸 3-아미노-4-(5-메틸-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트

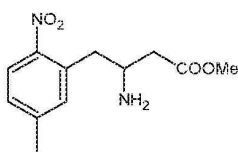


[1053]

[1054] 표제 생성물을 중간체 10에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-4-(5-메틸-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 17)로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1055] 중간체 19

[1056] 메틸 3-아미노-4-(5-메틸-2-니트로페닐)부타노에이트

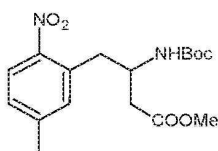


[1057]

[1058] 표제 생성물을 중간체 11에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-3-아미노-4-(5-메틸-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트(중간체 18)로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1059] 중간체 20

[1060] 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-메틸-2-니트로페닐)부타노에이트

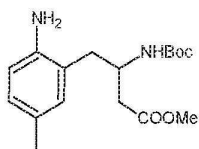


[1061]

[1062] 표제 생성물을 중간체 12에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-3-아미노-4-(5-메틸-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 19)로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1063] **중간체 21**

[1064] 메틸 4-(2-아미노-5-메틸-페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트

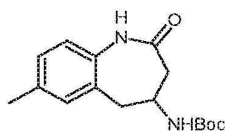


[1065]

[1066] 표제 생성물을 중간체 13에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-메틸-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 20)로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1067] **중간체 22**

[1068] 3차-부틸 (7-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트

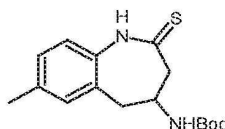


[1069]

[1070] 표제 생성물을 중간체 14에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 4-(2-아미노-5-메틸-페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트(중간체 21)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 313.1 ($M+Na$)⁺.

[1071] **중간체 23**

[1072] 3차-부틸 (7-메틸-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트

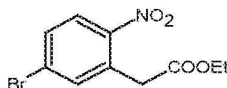


[1073]

[1074] 0.71 g(2.4 mmol)의 3차-부틸 (7-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 22), 25 mL의 건조 THF 및 0.59 g(1.47 mmol)의 로손 시약의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔부를 용리액으로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트=80:20을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.42 g(56%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 307 ($M+H$)⁺.

[1075] **중간체 24**

[1076] 에틸 (5-브로모-2-니트로페닐)아세테이트

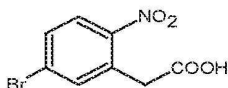


[1077]

[1078] 표제 생성물을 중간체 6에 대해 기술된 방법에 따라 4-니트로-브로모벤젠(Combi-Blocks Inc.)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 305.1 ($M+NH_4$)⁺.

[1079] **중간체 25**

[1080] (5-브로모-2-니트로페닐) 아세트산

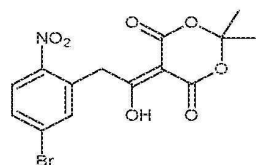


[1081]

[1082] 표제 생성물을 중간체 7에 대해 기술된 방법에 따라 에틸-(5-브로모-2-니트로페닐)아세테이트(중간체 24)로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1083] **중간체 26**

[1084] 5-[1-하이드록시-2-(5-브로모-2-니트로페닐)에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

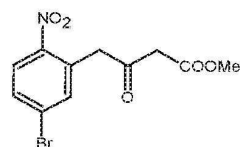


[1085]

[1086] 표제 생성물을 중간체 8에 대해 기술된 방법에 따라 (5-브로모-2-니트로페닐) 아세트산(중간체 25)으로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1087] **중간체 27**

[1088] 메틸 4-(5-브로모-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트

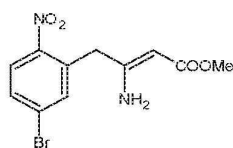


[1089]

[1090] 표제 생성물을 중간체 9에 대해 기술된 방법에 따라 5-[1-하이드록시-2-(5-브로모-2-니트로페닐)에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(중간체 26)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 335.0 ($M+NH_4$)⁺.

[1091] **중간체 28**

[1092] 메틸 3-아미노-4-(5-브로모-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트

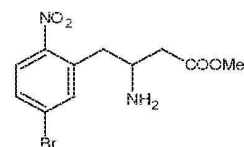


[1093]

[1094] 표제 생성물을 중간체 10에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-4-(5-브로모-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 27)로부터 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1095] **중간체 29**

[1096] 메틸 3-아미노-4-(5-브로모-2-니트로페닐)부타노에이트

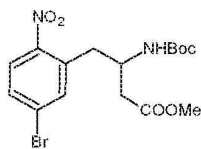


[1097]

[1098] 표제 생성물을 중간체 11에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-3-아미노-4-(5-브로모-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트(중간체 28)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 319.0 ($M+H$)⁺.

[1099] 중간체 30

[1100] 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-브로모-2-니트로페닐)부타노에이트

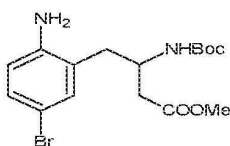


[1101]

[1102] 표제 생성물을 중간체 12에 대해 기술된 방법에 따라 메틸-3-아미노-4-(5-브로모-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 29)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 439.1 (M+Na)⁺.

[1103] 중간체 31

[1104] 메틸 4-(2-아미노-5-브로모-페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트

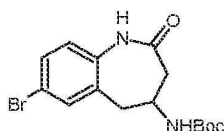


[1105]

[1106] 200 mL의 톨루엔 중 2.45 g(5.87 mmol)의 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-브로모-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 30)를 대기압 하, 실온에서 0.25 g의 5% Pt/C 촉매의 존재 하에서 수소화하였다. 촉매의 여과 후에, 여액을 농축하여 2.15 g(94%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 409.1 (M+Na)⁺.

[1107] 중간체 32

[1108] 3차-부틸 (7-브로모-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트

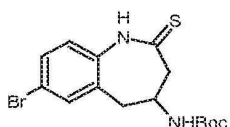


[1109]

[1110] 2.15 g(5.55 mmol)의 메틸 4-(2-아미노-5-브로모-페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트(중간체 31) 및 60 mL의 건조 THF 0.69 g(6.11 mmol)의 혼합물에 칼륨 3차-부톡사이드의 혼합물을 질소 하, 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 드라이 아이스를 첨가하고, 이후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 상들을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기상을 NaCl 수용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 디에틸 에테르를 미정제 생성물에 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반하고, 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 이에 따라, 0.83 g(42%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 409.1 (M+Na)⁺.

[1111] 중간체 33

[1112] 3차-부틸 (7-브로모-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트

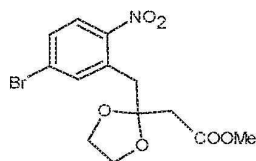


[1113]

[1114] 0.83 g(2.3 mmol)의 3차-부틸 (7-브로모-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 32), 28 mL의 건조 THF 및 0.57 g(1.4 mmol)의 로손 시약의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 디에틸 에테르를 잔부에 첨가하고, 침전된 고형물을 1시간의 교반 후에 여과하였다. 이에 따라, 0.79 g(91%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 371 (M+H)⁺.

[1115] **중간체 34**

[1116] **메틸 [2-(5-브로모-2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트**

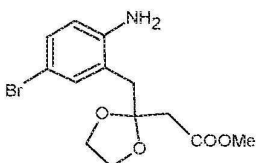


[1117]

[1118] 3.28 g(10.4 mmol)의 메틸 4-(5-브로모-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 27), 1.7 mL의 메탄올, 118 mg(0.6 mmol)의 p-톨루엔-설폰산 일수화물, 5.68 mL(52 mmol)의 트리메틸 오르소포르메이트 및 11.6 mL(207 mmol) 에틸렌 글리콜의 혼합물을 50℃에서 96시간 동안 교반하였다. K₂CO₃ 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 이후에, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트=80:20을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 2.29 g(61%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 379.1 (M+NH₄)⁺.

[1119] **중간체 35**

[1120] **메틸 [2-(2-아미노-5-브로모벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트**

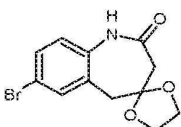


[1121]

[1122] 200 mL의 톨루엔 중 2.29 g(6.4 mmol)의 메틸-[2-(5-브로모-2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 34)를 대기압 하, 실온에서 0.56 g 5% Pt/C 촉매의 존재 하에 수소화하였다. 촉매의 여과 후에, 여액을 농축하여 2.1 g(100%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 330.0 (M+H)⁺.

[1123] **중간체 36**

[1124] **7-브로모-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온**

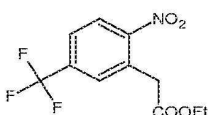


[1125]

[1126] 표제 생성물을 중간체 32에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(2-아미노-5-브로모벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 35)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 300.0 (M+H)⁺.

[1127] **중간체 37**

[1128] **에틸 [2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세테이트**



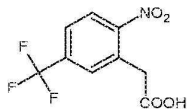
[1129]

[1130] 7.45 g(66.55 mmol) 칼륨 3차-부톡사이드를 교반 및 아르곤 하에서 75 mL의 DMF에 첨가하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 25 mL의 DMF 중 5.00 g(26.16 mmol)의 1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(Apollo Scientific Ltd.) 및 2.98 mL(28.00 mmol)의 클로로아세트산 에틸 에스테르의 용액을 적가하였다. 진한 자주색 반응 혼합물을 수득하고, 이를 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얼음-물 냉각 하에서, 5% 염산을 용액의 pH가 약 3이 될

때까지 반응 혼합물에 첨가하였다. 산성화의 결과로서, 용액의 칼라는 황색이 되었다. 반응 혼합물을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기상을 NaHCO_3 포화용액 및 NaCl 포화용액으로 세척하였다. 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 6.86 g(95%)의 표제 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 278.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

중간체 38

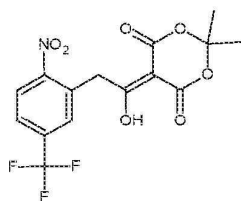
[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산



6.85 g(24.71 mmol)의 에틸 [2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세테이트(중간체 37)를 100 mL의 THF, 50 mL의 메탄올 및 50 mL의 물의 혼합물에 용해하였다. 5.18 g(123.45 mmol)의 리튬 하이드록사이드 일수화물을 오렌지색 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물로 희석 후, pH를 1N 염산으로 약 4 내지 5까지 조정하였다. 오렌지색 침전물이 나타났으며, 이를 여과하였다(이전 단계의 출발 물질, 1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠). 추가 산성화(pH=2)는 추가 침전(예상된 생성물)을 야기시켰으며, 이에 따라, 현탁액을 얼음-물 배스에서 냉각시키고, 황색 결정질 물질을 여과하고, 소량의 물로 세척하였다. 산성 수성상을 30 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기상을 NaCl 포화용액으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 황색 생성물을 건조 오븐에서 건조시켰다. 이에 따라, 4.88 g(79%)의 표제 생성물을 황색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 는 이온화되지 않았다.

중간체 39

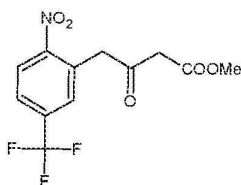
5-{1-하이드록시-2-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온



4.79 g(19.23 mmol)의 [2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산(중간체 38)을 250 mL의 아세토니트릴에 용해하였다. 7.54 mL(43.30 mmol)의 DIPEA, 3.05 g(21.20 mmol)의 펠드립 산 및 0.24 g(1.92 mmol)의 DMAP를 용액에 첨가하였다. 중간 정도로 교반하고 용액의 온도를 측정하면서, 2.61 mL(21.20 mmol)의 트리메틸아세틸 클로라이드를, 혼합물의 온도가 30℃를 초과하지 않는 방식으로 적가하였다. 이후에 반응 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 얼음-물 배스에서 냉각시키고, 90 mL의 1N 염산의 첨가에 의해 pH를 산성으로 조정하였다. 추가 90 mL의 물의 첨가 후에, 큰 침전이 일어났으며, 이를 여과하고, 모액으로 세척하고, 이후에 물로 세척하였다. 생성물을 진공 중, 실온에서 포스포러스 펜톡사이드를 사용하여 건조시켰다. 이에 따라, 6.02 g(83%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 는 분해하였다.

중간체 40

메틸 4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-옥소부타노에이트

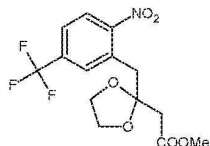


5.11 g(13.60 mmol)의 5-{1-하이드록시-2-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(중간체 39)을 68 mL의 메탄올 및 264 mL의 톨루엔의 혼합물에 용해하고, 반응 혼합물을 110℃에서

3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후에, 130 mL의 NaCl 포화용액 및 100 mL의 에틸 아세테이트를 용액에 부었다. 상들을 분리하고, 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 4.09 g(98%)의 표제 생성물을 황색의 왁스형 물질로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 306.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 323.1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

[1143] **중간체 41**

[1144] **메틸{2-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤질]-1,3-디옥솔란-2-일}아세테이트**

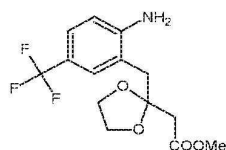


[1145]

[1146] 4.87 g(15.95 mmol)의 메틸 4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-옥소부타노에이트(중간체 40), 2.46 mL(60.80 mmol)의 메탄올, 15.00 mL(268.00 mmol)의 에틸렌 글리콜, 및 7.49 mL(68.50 mmol)의 트리메틸 오르쏘포르메이트의 혼합물에, 0.18 g(0.94 mmol) p-톨루엔설폰산 일수화물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 72시간 동안 교반하고, 이후에, 냉각시키고, 70 mL의 Na_2CO_3 포화용액 및 70 mL의 물을 첨가하였고, 이는 고도로 침전된 혼합물을 야기시켰다. 혼합물을 100 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기상을 NaCl 포화용액으로 세척하였다. MgSO_4 상에서 건조 후에, 이를 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트=4:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 2.75 g(49%)의 표제 생성물을 연한 노란색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 316.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 367.1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

[1147] **중간체 42**

[1148] **메틸{2-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤질]-1,3-디옥솔란-2-일}아세테이트**

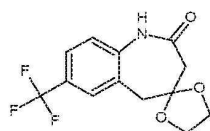


[1149]

[1150] 50 mL의 톨루엔 중 2.19 g(6.27 mmol)의 메틸{2-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤질]-1,3-디옥솔란-2-일}아세테이트(중간체 41)를 대기압 하 실온에서 0.219 g 5% Pt/C 촉매의 존재 하에서 수소화하였다. 촉매의 여과 후에, 여액을 농축하여 2.00 g(100%)의 표제 생성물을 얻은 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 320.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1151] **중간체 43**

[1152] **7-(트리플루오로메틸)-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온**

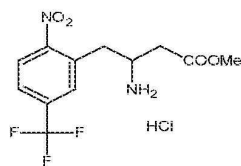


[1153]

[1154] 2.00 g(6.3 mmol)의 메틸{2-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)벤질]-1,3-디옥솔란-2-일}아세테이트(중간체 42)를 70 mL의 건조 THF에 용해하고, 이후에 아르곤 하에서 용액을 0℃까지 냉각시키고, 0.78 g(6.91 mmol)의 칼륨 3차-부톡사이드를 첨가하였다. 어두운 칼라의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에, 드라이 아이스를 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 1.05 g(58%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 288.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

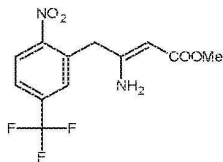
[1155] **중간체 44**

[1156] 메틸 3-아미노-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부타노에이트 하이드로클로라이드



[1157]

[1158] a) 메틸 3-아미노-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부트-2-에노에이트



[1159]

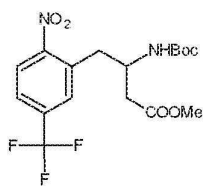
[1160] 1.00 g(3.3 mmol)의 메틸 4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-옥소부타노에이트(중간체 40)를 30 mL의 메탄올에 용해하고, 2.78 g(36.0 mmol)의 암모늄-아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 150 mL의 물을 연한 갈색 용액에 첨가하고, 70 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 NaCl 포화용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이후에 건조기에서 포스포러스 펜톡사이드 상에서 건조시켰다. 이에 따라, 0.96 g(96%)의 표제 생성물을 수득하였다.

[1161] b) 메틸 3-아미노-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부타노에이트 하이드로클로라이드

[1162] 2.00 g(9.4 mmol)의 NaBH(OAc)₃을 수성 냉각 하, 10℃에서 15 mL의 빙초산에 첨가하였다. 5 mL의 빙초산 중 0.96 g(3.2 mmol)의 메틸 3-아미노-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부트-2-에노에이트의 혼합물을 상기 수득된 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 얼음-물로 냉각 하에서, 50 mL의 물 및 50 mL의 30% NaOH 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. pH를 NaHCO₃ 포화용액으로 대략 8까지 조정하고, 70 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 NaCl 포화용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 계산된 양의 에틸 아세테이트 용액 중 2.5M 염화수소 용액을 여과된 에틸 아세테이트 용액에 첨가하고, 혼합물을 농축하였다. 잔부를 디이소프로필 에테르로의 분쇄에 의해 결정화하였다. 이에 따라, 0.78 g(72%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 307.1 (M+H)⁺.

[1163] 중간체 45

[1164] 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부타노에이트

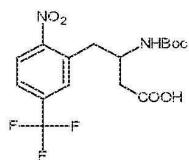


[1165]

[1166] 0.78 g(2.3 mmol)의 메틸 3-아미노-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부타노에이트 하이드로클로라이드(중간체 44)를 20 mL의 메탄올에 용해하였다. 0.77 g(9.10 mmol)의 NaHCO₃을 이에 따라 수득된 용액에 첨가하고, 0.62 g(2.85 mmol)의 디-3차-부틸 디카르보네이트를 얼음-냉각 및 교반 하에서 현탁액에 첨가하고, 이후에, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 워크-업(work-up) 동안에, 100 mL의 물을 혼합물에 붓고, 이후에, 침전된 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 0.88 g(72%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 429.2 (M+Na)⁺.

[1167] 중간체 46

[1168] 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부탄산

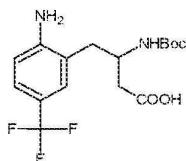


[1169]

[1170] 표제 생성물을 중간체 1의 방법 B)의 단계 f)에 기술된 방법에 따라 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부타노에이트(중간체 45)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 415.1 ($M+Na$)⁺.

[1171] **중간체 47**

[1172] **4-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부탄산**

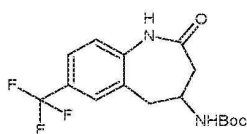


[1173]

[1174] 표제 생성물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]부탄산(중간체 46)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 385.2 ($M+Na$)⁺.

[1175] **중간체 48**

[1176] **3차-부틸 [2-옥소-7-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트**

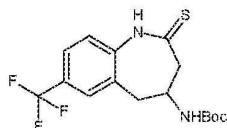


[1177]

[1178] 0.60 g(1.7 mmol)의 4-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부탄산(중간체 47), 20 mL의 DMF, 0.60 mL(3.39 mmol)의 DIPEA, 0.30 g(1.99 mmol)의 HOBt 및 0.38 g(1.99 mmol)의 EDC의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 30 mL의 NaHCO₃ 포화용액을 잔부에 붓고, 짧은 교반 후에, 침전된 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 0.49 g(87%)의 표제 생성물을 갈색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 367.1 ($M+H$)⁺.

[1179] **중간체 49**

[1180] **3차-부틸 [2-티옥소-7-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트**

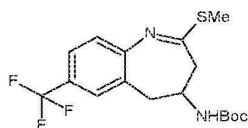


[1181]

[1182] 0.46 g(1.3 mmol)의 3차-부틸 [2-옥소-7-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 48), 10 mL의 피리딘 및 0.70 g(1.7 mmol)의 로손 시약의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 10 mL의 물 및 20 mL의 NaHCO₃ 포화용액의 첨가 후에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 침전된 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 0.44 g(92%)의 표제 생성물을 갈색 분말로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1183] **중간체 50**

[1184] **3차-부틸 [2-(메틸설파닐)-7-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트**

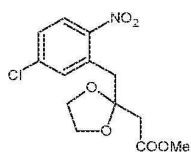


[1185]

[1186] 0.44 g(1.2 mmol)의 3차-부틸 [2-티옥소-7-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 49)를 30 mL의 아세톤에 용해하고, 0.34 g(2.44 mmol)의 K_2CO_3 을 첨가하였다. 0.23 mL(3.7 mmol)의 요오도메탄을 반응 혼합물에 적가하고, 이를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 20 mL의 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 붓고, 유기상을 먼저 물, 이후에 NaCl 포화용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 0.46 g(100%)의 표제 생성물을 오렌지색의 분말로써 수득하였다. MS (ESI) m/z 375.1 ($M+H$)⁺.

[1187] **중간체 51**

[1188] **메틸 [2-(5-클로로-2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트**

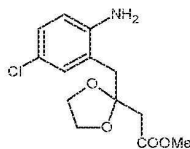


[1189]

[1190] 표제 생성물을 중간체 41에 대해 기술된 방법에 따라 중간체 1)의 방법 B)의 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(단계 b)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 316.1 ($M+H$)⁺; 333.1 ($M+NH_4$)⁺.

[1191] **중간체 52**

[1192] **메틸 [2-(2-아미노-5-클로로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트**

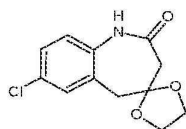


[1193]

[1194] 표제 생성물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(5-클로로-2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 51)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 286.1 ($M+H$)⁺.

[1195] **중간체 53**

[1196] **7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온**

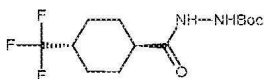


[1197]

[1198] 표제 생성물을 중간체 43에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(2-아미노-5-클로로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 52)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 254.1 ($M+H$)⁺.

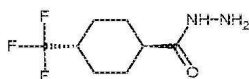
[1199] **중간체 54**

[1200] **3차-부틸 2-{[(트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]카르보닐}하이드라진 카르복실레이트**



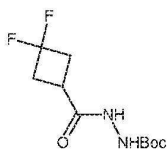
[1201]

[1202] 2.13 g(10.9 mmol)의 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실산(Manchester Organics Ltd.)을 50 mL의 DMF에 용해하였다. 1.44 g(10.9 mmol)의 3차-부틸하이드라진 카르복실레이트, 4.75 mL(27.3 mmol)의 DIPEA, 2.00 g(13.10 mmol)의 HOBt 및 2.51 g(13.1 mmol)의 EDC를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 40 mL의 NaHCO₃ 포화용액을 잔부에 첨가하고, 짧은 교반 후에, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 포스포러스 펜톡사이드 상에서 건조시켰다. 이에 따라, 3.35 g(99%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 310.1.

[1203] **중간체 55**[1204] **트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실산 하이드라지드**

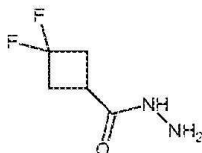
[1205]

[1206] 3.35 g(10.8 mmol)의 3차-부틸 2-{[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]카르보닐}하이드라진 카르복실레이트(중간체 54)를 50 mL의 에틸 아세테이트 및 20 mL의 에탄올의 혼합물에 용해하고, 이후에 30 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5 M 염화수소 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 150 mL의 디에틸 에테르를 첨가하고, 이를 얼음-물 배스에서 냉각시켰다. 침전된 생성물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 여과된 물질을 100 mL의 NaHCO₃ 포화용액(pH 약 8)과 함께 교반하고, 여과하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 포스포러스 펜톡사이드 상에서 건조시켰다. 이에 따라, 1.77 g(78%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 210.1

[1207] **중간체 56**[1208] **3차-부틸 2-[(3,3-디플루오로사이클로부틸)카르보닐]하이드라진 카르복실레이트**

[1209]

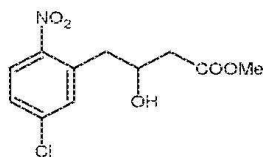
[1210] 표제 생성물을 중간체 54에 대해 기술된 방법에 따라 3,3-디플루오로-사이클로부탄 카르복실산(Combi-Blocks Inc.)으로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 250.1.

[1211] **중간체 57**[1212] **3,3-디플루오로사이클로부탄 카르복실산 하이드라지드**

[1213]

[1214] 표제 생성물을 중간체 55에 대해 기술된 방법에 따라 3차-부틸 2-[(3,3-디플루오로사이클로부틸)카르보닐]하이드라진 카르복실레이트(중간체 56)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 150.1.

[1215] **중간체 58**[1216] **메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-하이드록시부타노에이트**



[1217]

[1218]

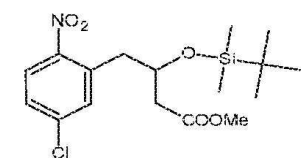
3.13 g(11.5 mmol)의 중간체 1의 방법 B)의 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(단계 b)를 100 mL의 메탄올에 용해하고, 용액을 0℃까지 냉각시키고, 0.48 g(12.6 mmol)의 NaBH₄를 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 100 mL의 물을 잔부에 첨가하고, 용액의 pH를 5% 염산으로 약 7까지 조정하였다. 수성상을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 2.85 g(90%)의 표제 생성물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1219]

중간체 59

[1220]

메틸 3-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부타노에이트



[1221]

[1222]

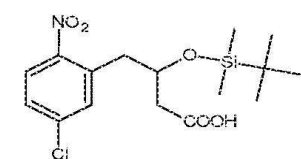
1.36 g(5.0 mmol)의 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-하이드록시부타노에이트(중간체 58)를 15 mL의 DMF에 용해하고, 이후에, 0.85 g(12.4 mmol)의 1H-이미다졸 및 0.90 g(6.0 mmol)의 3차-부틸 디메틸클로로실란을 첨가하였다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 생성물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 NaCl 포화용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 n-헥산:에틸 아세테이트=4:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 예상된 생성물을 함유한 분획을 농축하여 1.70 g(88%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 388.2 (M+H)⁺.

[1223]

중간체 60

[1224]

3-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부탄산



[1225]

[1226]

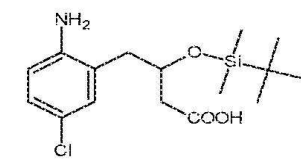
표제 생성물을 중간체 38에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 3-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4-(5-클로로-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 59)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 374.2 (M+H)⁺.

[1227]

중간체 61

[1228]

4-(2-아미노-5-클로로페닐)-3-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)부탄산



[1229]

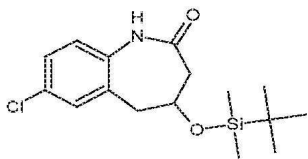
[1230]

표제 생성물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 3-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4-(5-클로로-2-니트로페

닐)부탄산(중간체 60)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 344.2 (M+H)⁺.

[1231] **중간체 62**

[1232] 4-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온

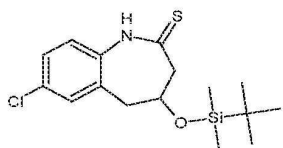


[1233]

[1234] 표제 생성물을 중간체 48에 대해 기술된 방법에 따라 4-(2-아미노-5-클로로페닐)-3-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)부탄산(중간체 61)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 326.2 (M+H)⁺.

[1235] **중간체 63**

[1236] 4-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온

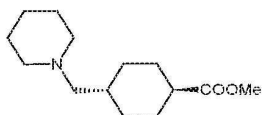


[1237]

[1238] 표제 생성물을 중간체 49에 대해 기술된 방법에 따라 4-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 62)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 342.1 (M+H)⁺.

[1239] **중간체 64**

[1240] 메틸 트랜스-4-(피페리딘-1-일메틸)사이클로헥산 카르복실레이트

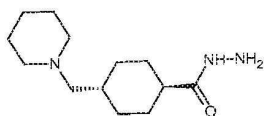


[1241]

[1242] 0.30 g(1.8 mmol)의 메틸 트랜스-4-포르밀사이클로헥산 카르복실레이트(Synthonix)를 10 mL의 1,2-디클로로에탄에 용해하고, 0.52 mL(5.3 mmol) 피페리딘 및 0.19 mL(3.4 mmol) 아세트산을 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 1.16 g(5.5 mmol)의 NaBH(OAc)₃을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 30 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물의 pH를 Na₂CO₃ 용액으로 약 9까지 조정하였다. 혼합물을 20 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 합한 유기상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 0.40 g(95%)의 표제 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1243] **중간체 65**

[1244] 트랜스-4-(피페리딘-1-일메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드

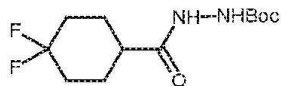


[1245]

[1246] 0.40 g(1.7 mmol)의 메틸 트랜스-4-(피페리딘-1-일메틸)사이클로헥산 카르복실레이트(중간체 64)를 5 mL의 메탄올에 용해하고, 용액을 내압 유리 반응기에 부었다. 5 mL(100 mmol)의 하이드라진 수화물을 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 사이클로헥산 및 무수 톨루엔을 잔부에서 증발시켰다. 이에 따라, 0.39 g(97%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 239.2.

[1247] **중간체 66**

[1248] **3차-부틸 2-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)카르보닐]하이드라진 카르복실레이트**

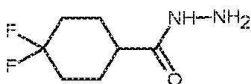


[1249]

[1250] 표제 생성물을 중간체 54에 대해 기술된 방법에 따라 4,4-디플루오로사이클로헥산 카르복실산(Combi-Blocks Inc.)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 301.2 ($M+Na$)⁺.

[1251] **중간체 67**

[1252] **4,4-디플루오로사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드**

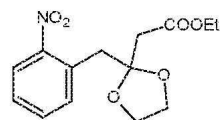


[1253]

[1254] 3.39 g(12.2 mmol)의 3차-부틸 2-[(4,4-디플루오로사이클로헥실)카르보닐]하이드라진 카르복실레이트(중간체 66)를 50 mL의 에틸 아세테이트에 용해하고, 이후에, 50 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5 M 염화수소 용액을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 15 mL의 디클로로메탄 및 15 mL의 증류수를 잔부에 첨가하고, 수성상의 pH를 NaHCO₃ 포화용액으로 염기화시키고, 이후에, 혼합물을 농축하였다. 수득된 잔부를 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 불용성 고형물을 여과하고, 여액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 2.08 g(93%)의 표제 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 179.2 ($M+H$)⁺.

[1255] **중간체 68**

[1256] **에틸 [2-(2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트**

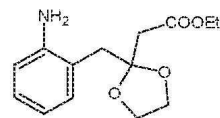


[1257]

[1258] 2.00 g(8.0 mmol)의 에틸 4-(2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618)를 25 mL의 톨루엔에 용해하고, 이후에 4.45 mL(79.6 mmol)의 에틸렌 글리콜 및 0.23 g(1.19 mmol) p-톨루엔설포닉산 일수화물을 얻어진 용액에 첨가하였다. 딘-스타크 헤드(Dean-Stark head)를 플라스크에 적용하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 비등시키고, 이후에 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 농축하고, 잔부를 물과 혼합하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 용리액으로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트=4:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 0.68 g(29%)의 표제 생성물을 옅은 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 296.2 ($M+H$)⁺.

[1259] **중간체 69**

[1260] **에틸 [2-(2-아미노벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트**



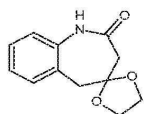
[1261]

[1262] 표제 생성물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 [2-(2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중

간체 68)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 266.2 (M+H)⁺.

[1263] **중간체 70**

[1264] **1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온**

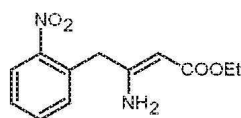


[1265]

[1266] 표제 생성물을 중간체 43에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 [2-(2-아미노벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 69)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 220.2 (M+H)⁺.

[1267] **중간체 71**

[1268] **에틸 3-아미노-4-(2-니트로페닐)부트-2-에노에이트**

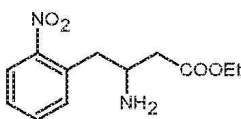


[1269]

[1270] 표제 생성물을 중간체 1의 방법 B)의 단계 c)에 기술된 방법에 따라 에틸 4-(2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 252.1 (M+H)⁺.

[1271] **중간체 72**

[1272] **에틸 3-아미노-4-(2-니트로페닐)부타노에이트**

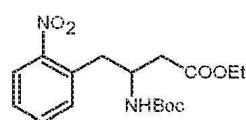


[1273]

[1274] 1.29 g(6.1 mmol)의 NaBH(OAc)₃을 10 mL의 아세트산에 용해하고, 5 mL의 아세트산 중 0.51 g(2.03 mmol)의 에틸 3-아미노-4-(2-니트로페닐)부트-2-에노에이트(중간체 71)의 용액을 이전 용액에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이후에, pH를 NaHCO₃ 포화용액으로 8로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 이후에 유기상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 0.19 g(37%)의 표제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 253.2 (M+H)⁺.

[1275] **중간체 73**

[1276] **에틸 3-[3차-부톡시카르보닐]아미노]-4-(2-니트로페닐)부타노에이트**

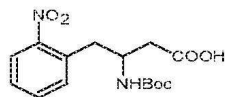


[1277]

[1278] 표제 생성물을 중간체 1의 방법 B)의 단계 e)에 기술된 방법에 따라 에틸 3-아미노-4-(2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 72)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 375.1 (M+Na)⁺.

[1279] **중간체 74**

[1280] **3-[3차-부톡시카르보닐]아미노]-4-(2-니트로페닐)부탄산**

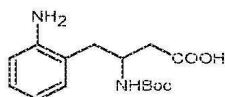


[1281]

[1282] 표제 생성물을 중간체 1의 방법 B)의 단계 f)에 기술된 방법에 따라 에틸 3-[3차-부톡시카르보닐]아미노]-4-(2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 73)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 347.1 (M+Na)⁺.

[1283] **중간체 75**

[1284] **4-(2-아미노페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부탄산**

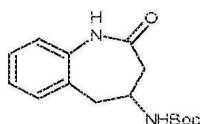


[1285]

[1286] 표제 생성물을 중간체 2의 방법 B)에 기술된 방법에 따라 3-[3차-부톡시카르보닐]아미노]-4-(2-니트로페닐)부탄산(중간체 74)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 295.1 (M+H)⁺.

[1287] **중간체 76**

[1288] **3차-부틸 (2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트**

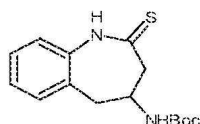


[1289]

[1290] 표제 생성물을 중간체 3에 대해 기술된 방법에 따라 4-(2-아미노페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부탄산(중간체 75)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 299.0 (M+Na)⁺.

[1291] **중간체 77**

[1292] **3차-부틸 (2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트**

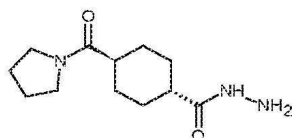


[1293]

[1294] 표제 생성물을 중간체 4에 대해 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 76)로부터 제조하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

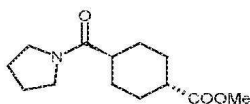
[1295] **중간체 78**

[1296] **트랜스-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드**



[1297]

[1298] a) 메틸 트랜스-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실레이트



[1299]

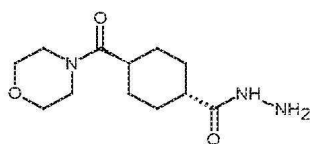
[1300] 186 mg(1 mmol)의 트랜스-4-(메톡시카르보닐)사이클로헥산 카르복실산(Combi-Blocks Inc.), 83.5 μ l(1 mmol)의 피롤리딘, 5 mL의 건조 DMF, 348 μ l(2 mmol)의 DIPEA, 230 mg(1.2 mmol)의 EDC, 및 162 mg(1.2 mmol)의 HOBt의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 NaHCO_3 수용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합한 유기상을 1N 염산 및 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 180 mg(75%)의 표제 생성물을 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 239.

[1301] b) 트랜스-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드

[1302] 180 mg(0.75 mmol)의 메틸 트랜스-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실레이트, 1.1 mL의 메탄올 및 1.1 mL의 하이드라진-수화물을 내압 유리 반응기 75°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 사이클로헥산을 첨가하고, 이후에 여과하였다. 이에 따라, 183 mg(76%)의 표제 생성물을 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 239.

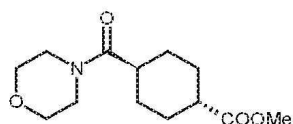
[1303] **중간체 79**

[1304] 트랜스-4-(모르폴린-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드



[1305]

[1306] a) 메틸 트랜스-4-(모르폴린-4-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실레이트



[1307]

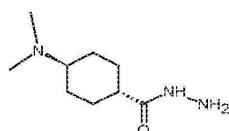
[1308] 표제 생성물을 중간체 78의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 트랜스-4-(메톡시카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 (Combi-Blocks Inc.) 및 모르폴린으로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 255.

[1309] b) 트랜스-4-(모르폴린-1-일카르보닐)사이클로헥산카르복실산 하이드라지드

[1310] 표제 생성물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-(모르폴린-4-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실레이트로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 255.

[1311] **중간체 80**

[1312] 트랜스-4-(디메틸아미노)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드

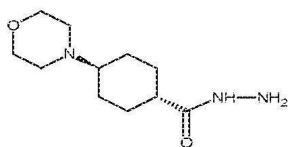


[1313]

[1314] 표제 생성물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-(디메틸아미노)사이클로헥산 카르복실레이트(EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 186.3 (M+H)⁺.

[1315] **중간체 81**

[1316] 트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드

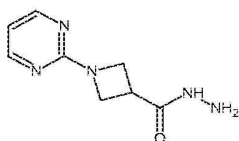


[1317]

[1318] 표제 생성물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥산 카르복실레이트(EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 227

[1319] **중간체 82**

[1320] 1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르복실산 하이드라지드

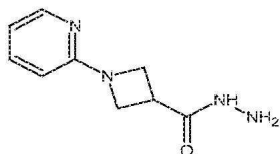


[1321]

[1322] 표제 생성물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르복실레이트(WO 2006/124748 A2 (23.11.2006) LEXICON GENETICS INCORP.)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 194.2 (M+H)⁺.

[1323] **중간체 83**

[1324] 1-(피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실산 하이드라지드

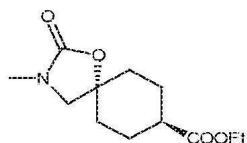


[1325]

[1326] 표제 생성물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 1-(피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실레이트(WO 2017/007756 A1 (12.01.2017) RODIN THERAPEUTICS INC.)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 192

[1327] **중간체 84**

[1328] 에틸 (트랜스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트

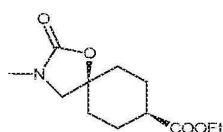


[1329]

[1330] 및

[1331] **중간체 85**

[1332] 에틸 (시스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트



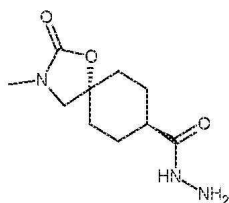
[1333]

[1334] 1.8 g(45.0 mmol)의 오일 중 60% 나트륨 하이드라이드 분산물을 60 mL의 건조 DMF에 현탁시키고, 0 내지 5℃까지 냉각시키고, 이후에 60 mL의 DMF에 용해된 6.00 g(26.4 mmol)의 에틸 (시스)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로

[4.5] 데칸-8-카르복실레이트 및 에틸 (트랜스)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실레이트의 약 1:1 혼합물(WO 2008/092887 A1, (07.08.2008) GLAXO GROUP LTD.)을, 혼합물의 온도가 0 내지 5℃에 존재하는 방식으로 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 이러한 온도에서 교반하고, 이후에 2.46 mL(39.5 mmol)의 요오도메탄을 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 추가 1시간 동안 0 내지 5℃에서 교반하고, 이후에 실온까지 가온 시키고, 3시간 동안 이러한 온도에서 교반하였다. 이후에 1.8 mL(31 mmol)의 아세트산을 10분에 걸쳐 적가하고, 15분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 90 mL의 n-헵탄을 잔부에서 2회 증발시켰다. 180 mL의 에틸 아세테이트, 90 mL의 NaHCO₃ 포화용액 및 90 mL의 물을 잔부에 첨가하고, 상들을 분리하고, 유기상을 90 mL의 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 톨루엔:이소프로판올=93:7을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 디이소프로필 에테르로 결정화하였다. 이에 따라, 1.38 g(22%)의 에틸 (트랜스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실레이트(중간체 84) 및 2.45 g(39%)의 에틸 (시스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실레이트(중간체 85)를 백색 분말로서 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 241.

[1335] **중간체 86**

[1336] (트랜스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실산 하이드라지드

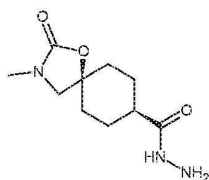


[1337]

[1338] 표제 생성물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 (트랜스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실레이트(중간체 84)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 227.

[1339] **중간체 87**

[1340] (시스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실산 하이드라지드

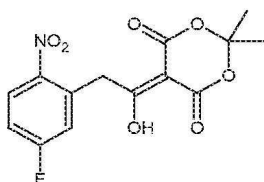


[1341]

[1342] 표제 생성물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 (시스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-8-카르복실레이트(중간체 85)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 227.

[1343] **중간체 88**

[1344] 5-[2-(5-플루오로-2-니트로페닐)-1-하이드록시에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

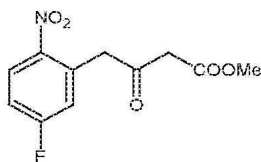


[1345]

[1346] 표제 생성물을 중간체 39에 대해 기술된 방법에 따라 (5-플루오로-2-니트로페닐)아세트산(Combi-Blocks Inc.)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 348.0 (M+Na)⁺.

[1347] **중간체 89**

[1348] 메틸 4-(5-플루오로-2-니트로오헨닐)-3-옥소부타노에이트

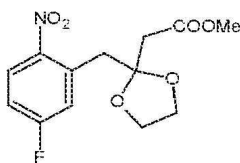


[1349]

[1350] 표제 생성물을 중간체 40에 대해 기술된 방법에 따라 5-[2-(5-플루오로-2-니트로페닐)-1-하이드록시에틸리덴]-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(중간체 88)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 273.1 ($M+NH_4$)⁺.

[1351] **중간체 90**

[1352] 메틸 [2-(5-플루오로-2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트

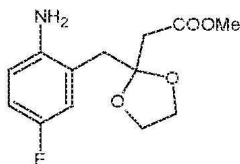


[1353]

[1354] 표제 생성물을 중간체 41에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 4-(5-플루오로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 89)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 317.2 ($M+NH_4$)⁺.

[1355] **중간체 91**

[1356] 메틸 [2-(2-아미노-5-플루오로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트

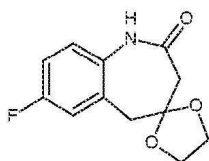


[1357]

[1358] 표제 생성물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(5-플루오로-2-니트로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 90)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 270.2 ($M+H$)⁺.

[1359] **중간체 92**

[1360] 7-플루오로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온

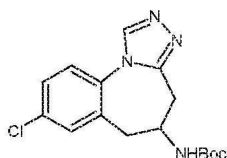


[1361]

[1362] 표제 생성물을 중간체 43에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(2-아미노-5-플루오로벤질)-1,3-디옥솔란-2-일]아세테이트(중간체 91)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 238.2 ($M+H$)⁺.

[1363] **중간체 93**

[1364] 3차-부틸 (8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)카르바메이트



[1365]

[1366]

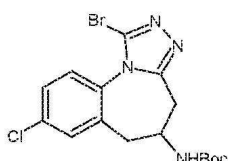
164 mg(0.48 mmol)의 3차-부틸 [7-클로로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트 (중간체 5)를 3 mL의 1,4-디옥산에 용해하고, 얻어진 용액을 90℃까지 가열하였다. 145 mg(2.41 mmol)의 포르밀 하이드라지드를 아르곤 하에서 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 이후에 반응 혼합물을 90℃에서 다른 8시간 동안 교반 하고, 실온까지 냉각 후에, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 145 mg(95%)의 표제 생성물을 백색 고체로서 수 득하였다. MS (ESI) m/z 335.1 (M+H)⁺.

[1367]

중간체 94

[1368]

3차-부틸 (1-브로모-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)카르바메이트



[1369]

[1370]

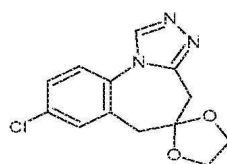
528 mg(1.58 mmol)의 3차-부틸 (8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)카 르바메이트(중간체 93)를 35 mL의 THF에 용해하였다. 622 mg(3.5 mmol)의 N-브로모숙신이미드를 첨가하고, 얻어 진 열은 황색 용액을 RH-500 타입 할로젠 램프(Tracon Electric)에 의한 조명과 함께 환류 하에서 60분 동안 교 반하였다. 이러한 시간에, 용액의 갈라는 초기에 어두워지고, 이후에 점차적으로 변색되었다. 실온까지 냉각 후 에, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=97:3을 사용하여 컬럼 크로마토 그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 592 mg(90%)의 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 415.1 (M+H)⁺.

[1371]

중간체 95

[1372]

8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[1373]

[1374]

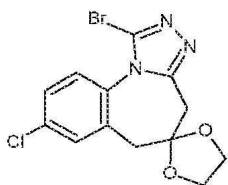
356.5 mg(1.405 mmol)의 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2']-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53)을 22 mL의 디클로로메탄에 용해하고, 11 μl(0.144 mmol)의 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 아르곤 하 에서, 249.4 mg(1.686 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이때에, 422.0 mg(7.027 mmol)의 포르밀 하이드라지드를 환류 온도에서 4시간에 걸쳐 5 부분으로 첨가하고, 이후에 반응 혼합물을 환류 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔 부를 22 mL의 디옥산에 용해하고, 혼합물을 80℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후에, 용매를 진 공 중에서 증발시켰다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 248 mg(64%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 335.1 (M+H)⁺.

[1375]

중간체 96

[1376]

1'-브로모-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

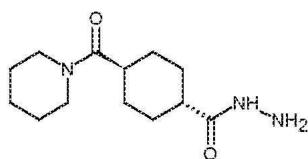


[1377]

[1378] 표제 생성물을 중간체 94에 대해 기술된 방법에 따라 8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](중간체 95)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 358.0 (M+H)⁺.

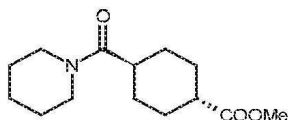
[1379] **중간체 97**

[1380] 트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드



[1381]

[1382] a) 메틸 트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실레이트



[1383]

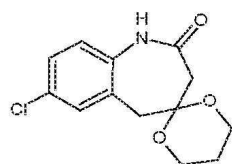
[1384] 표제 생성물을 중간체 78의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 트랜스-4-(메톡시카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 (Combi-Blocks Inc.) 및 피페리딘으로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 253.

[1385] b) 트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드

[1386] 표제 생성물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실레이트로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 253.

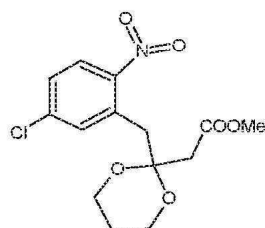
[1387] **중간체 98**

[1388] 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥산]-2(3H)-온



[1389]

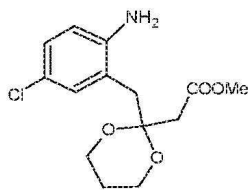
[1390] a) 메틸 [2-(5-클로로-2-니트로벤질)-1,3-디옥산-2-일]아세테이트



[1391]

[1392] 표제 생성물을 중간체 41에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 1의 방법 B)의 단계 b) 및 1,3-프로판디올로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 330.2 (M+H)⁺.

[1393] b) 메틸 [2-(2-아미노-5-클로로벤질)-1,3-디옥산-2-일]아세테이트



[1394]

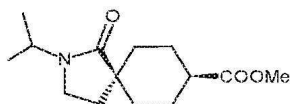
[1395] 표제 생성물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(5-클로로-2-니트로벤질)-1,3-디옥산-2-일]아세테이트(중간체 98의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 322.2 (M+Na)⁺.

[1396] c) 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥산]-2(3H)-온

[1397] 표제 생성물을 중간체 43에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(2-아미노-5-클로로벤질)-1,3-디옥산-2-일]아세테이트(중간체 98의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 268.1 (M+H)⁺.

[1398] 중간체 99

[1399] 메틸 (5s,8s)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트

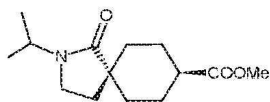


[1400]

[1401] 및

[1402] 중간체 100

[1403] 메틸 (5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트

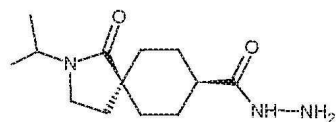


[1404]

[1405] 0.9 g(4.0 mmol)의 디메틸 트랜스-1-(2-옥소에틸)사이클로헥산-1,4-디카르복실레이트(WO 2011/143150 A1, (05. 10. 2011) SANOFI), 40 mL의 1,2-디클로로에탄, 316 μ l(3.71 mmol)의 이소프로필아민 및 637 μ l(11.1 mmol)의 아세트산의 혼합물을 5℃까지 냉각시키고, 2.36 g(11.1 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 반응 혼합물에, 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시키는 속도로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 물로 희석시켰다. 혼합물의 pH를 10% K₂CO₃ 용액의 첨가에 의해 8로 조정하고, 상들을 분리하고, 수상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 10% K₂CO₃ 용액, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 40 mL의 건조 THF에 용해하고, 330 mg(2.94 mmol)의 칼륨 3차-부톡사이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 고체 CO₂의 첨가에 의해 중화시켰다. 물의 첨가 후에, THF를 증발시키고, 수상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트 = 45:55 혼합물을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 56 mg(6%)의 메틸 (5s,8s)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(중간체 99)를 제1 분획으로서 및 172 mg(19%)의 메틸 (5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(중간체 100)를 제2 분획으로서 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 253.

[1406] 중간체 101

[1407] (5s,8s)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르보하이드라지드

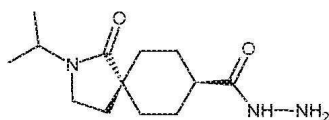


[1408]

[1409] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 (5s,8s)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(중간체 99)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 253.

[1410] 중간체 102

[1411] (5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르보하이드라지드

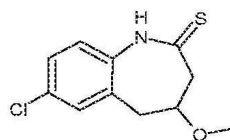


[1412]

[1413] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 (5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(중간체 100)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 253.

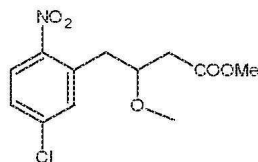
[1414] 중간체 103

[1415] 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온



[1416]

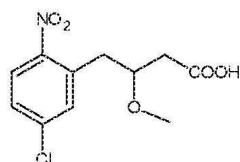
[1417] a) 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-메톡시부타노에이트



[1418]

[1419] 1.37 g(5 mmol)의 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-하이드록시부타노에이트(중간체 58), 90 mL의 디클로로메탄, 1.4 g의 4Å 분자체, 3.21 g(15 mmol)의 1,8-비스(디메틸아미노)나프탈렌 및 2.22 g(15 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 여과하고, 고체 물질을 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 3M HCl 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트 = 65:35를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.097 g(76%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 310.1 (M+Na)⁺.

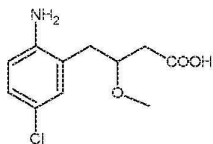
[1420] b) 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-메톡시부탄산



[1421]

[1422] 0.52 g(1.8 mmol)의 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-메톡시부타노에이트(중간체 103의 단계 a)), 5 mL 메탄올, 0.9 mL의 4M NaOH 및 1.6 mL의 물의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 반응 혼합물을 1M HCl 용액으로 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 386 mg(78%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 296.1 (M+Na)⁺.

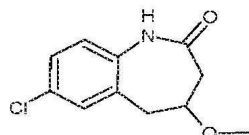
[1423] c) 4-(2-아미노-5-클로로페닐)-3-메톡시부탄산



[1424]

[1425] 표제 화합물을 중간체 2의 방법 B에 기술된 방법에 따라 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-메톡시부탄산(중간체 103의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 244.1 (M+H)⁺.

[1426] d) 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온



[1427]

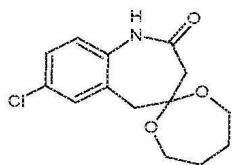
[1428] 표제 화합물을 중간체 3에 대해 기술된 방법에 따라 4-(2-아미노-5-클로로페닐)-3-메톡시부탄산(중간체 103의 단계 c))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 226.1 (M+H)⁺.

[1429] e) 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온

[1430] 표제 화합물을 중간체 23에 대해 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 242.1 (M+H)⁺.

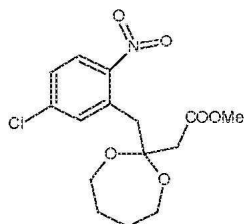
[1431] 중간체 104

[1432] 7-클로로-1,5-디하이드로스포로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥세판]-2(3H)-온



[1433]

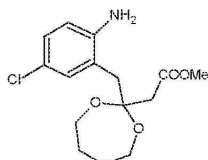
[1434] a) 메틸 [2-(5-클로로-2-니트로벤질)-1,3-디옥세판-2-일]아세테이트



[1435]

[1436] 표제 화합물을 중간체 41에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 1의 방법 B의 단계 b)) 및 1,4-부탄디올로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 366.1 (M+Na)⁺.

[1437] b) 메틸 [2-(2-아미노-5-클로로벤질)-1,3-디옥세판-2-일]아세테이트



[1438]

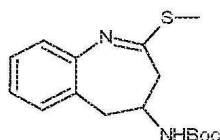
[1439] 표제 화합물을 중간체 42에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(5-클로로-2-니트로벤질)-1,3-디옥세판-2-일]아세테이트(중간체 104의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1440] c) 7-클로로-1,5-디하이드로스포로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥세판]-2(3H)-온

[1441] 표제 화합물을 중간체 43에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 [2-(2-아미노-5-클로로벤질)-1,3-디옥세판-2-일]아세테이트(중간체 104의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 282.1 (M+H)⁺.

[1442] **중간체 105**

[1443] **3차-부틸 [2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트**

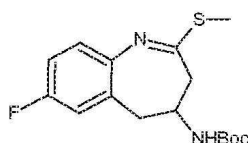


[1444]

[1445] 표제 화합물을 중간체 5에 대해 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 77)로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

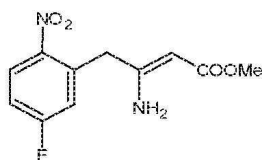
[1446] **중간체 106**

[1447] **3차-부틸 [7-플루오로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트**



[1448]

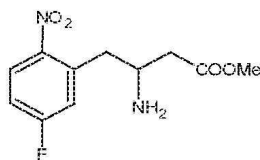
[1449] a) 메틸 3-아미노-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트



[1450]

[1451] 표제 화합물을 중간체 1의 방법 B의 단계 c)에 기술된 방법에 따라 메틸 4-(5-플루오로-2-니트로페닐)-3-옥소부타노에이트(중간체 89)로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

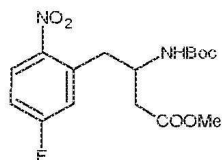
[1452] b) 메틸 3-아미노-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)부타노에이트



[1453]

[1454] 표제 화합물을 중간체 1의 방법 B의 단계 d)에 기술된 방법에 따라 메틸 3-아미노-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)부트-2-에노에이트(중간체 106의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

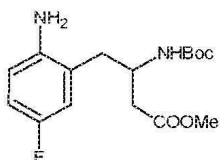
[1455] c) 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)부타노에이트



[1456]

[1457] 표제 화합물을 중간체 1의 방법 B의 단계 e)에 기술된 방법에 따라 메틸 3-아미노-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 106의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 379.1 (M+Na)⁺.

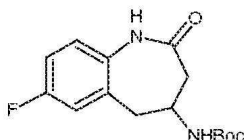
[1458] d) 메틸 4-(2-아미노-5-플루오로페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트



[1459]

[1460] 표제 화합물을 중간체 31에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)부타노에이트(중간체 106의 단계 c))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

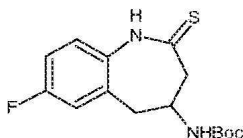
[1461] e) 3차-부틸 (7-플루오로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트



[1462]

[1463] 표제 화합물을 중간체 32에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 4-(2-아미노-5-플루오로페닐)-3-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트(중간체 106의 단계 d))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 317.1 (M+Na)⁺.

[1464] f) 3차-부틸 (7-플루오로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트



[1465]

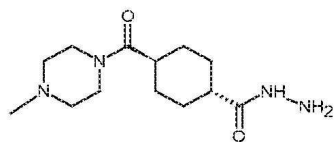
[1466] 표제 화합물을 중간체 33에 대해 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-플루오로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(단계 106의 단계 e))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1467] g) 3차-부틸 [7-플루오로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트

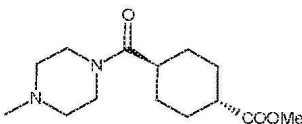
[1468] 표제 화합물을 중간체 5에 대해 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-플루오로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 106의 단계 f))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1469] 중간체 107

[1470] 트랜스-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]사이클로헥산카르보하이드라지드



a) 메틸 트랜스-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]사이클로헥산카르복실레이트



표제 화합물을 중간체 78의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 트랜스-4-(메톡시카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

b) 트랜스-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]사이클로헥산카르보하이드라지드

표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]사이클로헥산카르복실레이트(중간체 107의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

중간체 108

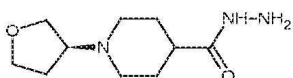
1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-카르보하이드라지드



표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트(WO 2016/138532 A1 (01.09.2016) VERSION CORPORATION)로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

중간체 109

1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드



a) 에틸 1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르복실레이트



1.93 g(7.97 mmol)의 (3R)-테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤젠설포네이트(WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG), 2.46 mL(15.9 mmol)의 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트, 39 mL의 아세토니트릴 및 4.4 g(31.9 mmol)의 K_2CO_3 의 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이에 따라 수득된 혼합물을 물로 세척하고, 이러한 수상을 폐기하였다. 유기층을 1M HCl 용액으로 세척하고, 이러한 산성 수상을 10% K_2CO_3 용액으로 알칼리화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 91:9를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 603 mg(27%)의 표제 화합물을 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 227.

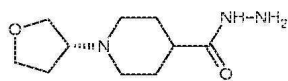
b) 1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드

표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-

4-카르복실레이트(중간체 109의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

중간체 110

1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드



a) 에틸 1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르복실레이트



표제 화합물을 중간체 109의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (3S)-테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤젠설포네이트(WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 227.

b) 1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드

표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르복실레이트(중간체 110의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

중간체 111

에틸 시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르복실레이트



및

중간체 112

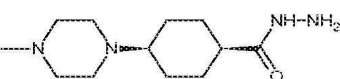
에틸 트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르복실레이트



1.27 mL(8 mmol)의 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트, 887 μ l(8 mmol)의 1-메틸피페라진, 4 mL의 메탄올 및 20 mL의 디클로로메탄의 혼합물을 5℃까지 냉각시키고, 3.39 g(16 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를, 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시키기 위한 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 1M HCl 용액에 용해하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 산성 수상을 10% K₂CO₃ 용액으로 알칼리화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 640 mg(30%)의 표제 화합물을 혼합물로서 수득하였다. GC-MS (EI) m/z 254.

중간체 113

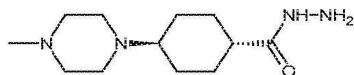
시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르보하이드라지드



및

중간체 114

트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르보하이드라지드



[1511]

[1512]

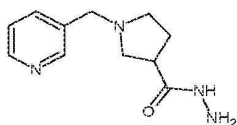
표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 111) 및 에틸 트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 112)의 혼합물로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 240.

[1513]

중간체 115

[1514]

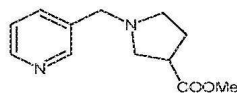
1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1515]

[1516]

a) 메틸 1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1517]

[1518]

표제 화합물을 중간체 111 및 중간체 112에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 피롤리딘-3-카르복실레이트 및 피리딘-3-카르보알데하이드로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1519]

b) 1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1520]

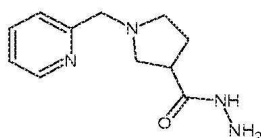
표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 115의 단계 a))로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 220.

[1521]

중간체 116

[1522]

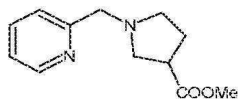
1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1523]

[1524]

a) 메틸 1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1525]

[1526]

표제 화합물을 중간체 111 및 중간체 112에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 피롤리딘-3-카르복실레이트 및 피리딘-2-카르보알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 221.2 (M+H)⁺.

[1527]

b) 1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1528]

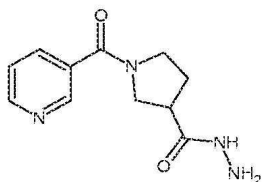
표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 116의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1529]

중간체 117

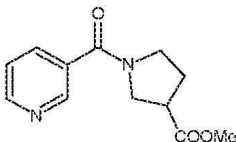
[1530]

1-(피리딘-3-일카르보닐)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1531]

[1532] a) 메틸 1-(피리딘-3-일카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1533]

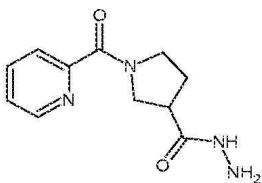
[1534] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 피리딘-3-카르복실산 및 메틸 피롤리딘-3-카르복실레이트로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 235.1 (M+H)⁺.

[1535] b) 1-(피리딘-3-일카르보닐)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1536] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 1-(피리딘-3-일카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 117의 단계 a))로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 234.

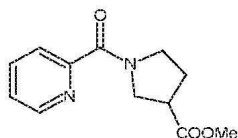
[1537] 중간체 118

[1538] 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1539]

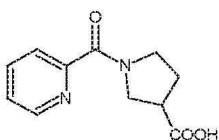
[1540] a) 메틸 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1541]

[1542] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 피리딘-2-카르복실산 및 메틸 피롤리딘-3-카르복실레이트로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 235.2 (M+H)⁺.

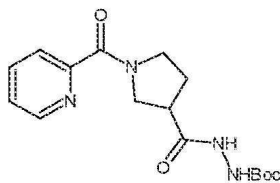
[1543] b) 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산



[1544]

[1545] 표제 화합물을 중간체 7에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 118의 단계 a))에 따라 제조하였다. MS (ESI) m/z 221.1 (M+H)⁺.

[1546] c) 3차-부틸 2-([1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]카르보닐}하이드라진카르복실레이트



[1547]

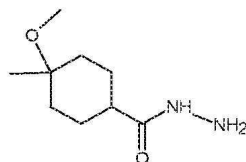
[1548] 표제 화합물을 중간체 54에 대해 기술된 방법에 따라 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산(중간체 118의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 335.2 ($M+H$)⁺.

[1549] d) 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1550] 표제 화합물을 중간체 55에 대해 기술된 방법에 따라 3차-부틸 2-([1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]카르보닐}하이드라진카르복실레이트(중간체 118의 단계 c))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

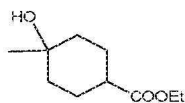
[1551] **중간체 119**

[1552] **4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드**



[1553]

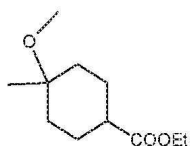
[1554] a) 에틸 4-하이드록시-4-메틸사이클로헥산카르복실레이트



[1555]

[1556] 아르곤 하에서, 100 mL(220 mmol)의, 톨루엔 중 2M 트리메틸알루미늄의 교반된 용액에 50 mL의 톨루엔 중 8.7 mL(55 mmol)의 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 용액을 2.56시간에 걸쳐 -60℃에서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 -60℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이후에 2시간에 걸쳐 -20℃까지 가온시키고, 반응 혼합물을 25 내지 30분에 걸쳐 캐놀라를 통해, 내부 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 180 mL의 에틸 아세테이트, 425 mL의 물, 75 mL의 진한 염산 및 100 g의 분쇄된 얼음의 얼음-냉각 혼합물로 옮겼다. 상들을 분리하고, 유기상을 400 mL의 물 및 400 mL의 염수로 순차적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 5.44 g(53%)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 28:72 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1557] b) 에틸 4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르복실레이트



[1558]

[1559] 아르곤 하에서 미네랄 오일 중 2.16 g(54 mmol)의 60% 나트륨 하이드라이드, 34 mL의 건조 THF, 200 mg(0.54 mmol)의 테트라부틸암모늄 요오다이드, 49 mg(0.72 mmol)의 이미다졸 및 3.36 mL(54 mmol)의 요오도메탄의 교반된 혼합물에 21 mL의 건조 THF 중 3.36 g(18 mmol)의 에틸 4-하이드록시-4-메틸사이클로헥산카르복실레이트(중간체 119의 단계 a))의 용액을 30 내지 40분에 걸쳐 20 내지 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 0 내지 5℃까지 냉각시키고, 2.28 mL(40 mmol)의 아세트산을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 이후에 280 mL의 디에틸 에테르 및 120 mL의 NaHCO₃ 포화용액의 혼합물에

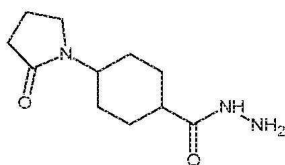
부었다. 상들을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 n-헥산 : 에틸 아세테이트=85:15를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.3 g(64%)의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 21:79 혼합물이다.

[1560] c) 4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드

[1561] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르복실레이트(중간체 119의 단계 b))로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 21:79 혼합물이다.

[1562] 중간체 120

[1563] 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥산카르보하이드라지드

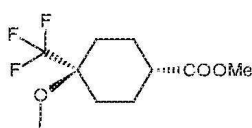


[1564]

[1565] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥산카르복실레이트(WO2010/108052 A2 (20.03.2009) H. LUNDBECK A/S)로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1566] 중간체 121

[1567] 메틸 트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실레이트

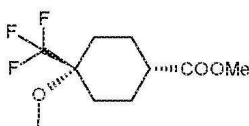


[1568]

[1569] 및

[1570] 중간체 122

[1571] 메틸 시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실레이트

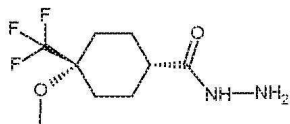


[1572]

[1573] 아르곤 하에서 573 mg(2.7 mmol)의 4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실산, 5 mL의 건조 DMF 및 5 mL의 건조 THF의 교반된 혼합물에 324 mg(8.1 mmol)의 미네랄 오일 중 60% 나트륨 하이드라이드를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이러한 온도에서 0.5시간 동안 교반하고, 이후에 1.18 mL(18.9 mmol)의 요오도메탄을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 실온에서 3시간 교반 후에, 0.59 mL(9.45 mmol)의 요오도메탄을 첨가하고, 교반을 5시간 동안 지속하였다. 9 mL의 1M 염산 용액의 첨가에 의해 반응을 퀀칭시키고, 이후에 디클로로메탄으로 희석하고, 상들을 분리하였다. 유기상을 NaHCO_3 포화용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 사이클로헥산:디클로로메탄=1:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 242 mg(37%)의 메틸 트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-카르복실레이트(중간체 121)를 제1 분획으로서 및 277 mg(43%)의 메틸 시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 122)를 제2 분획으로서 수득하였다.

[1574] 중간체 123

[1575] 시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보하이드라지드

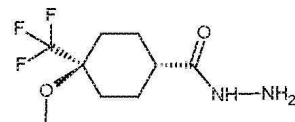


[1576]

[1577] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 122)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 240.

[1578] **중간체 124**

[1579] 트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보하이드라지드

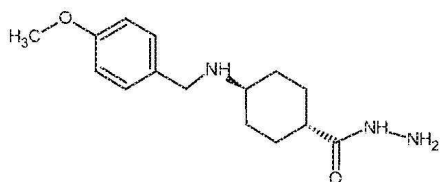


[1580]

[1581] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 121)로부터 제조하였다. GC-MS (EI) m/z 240.

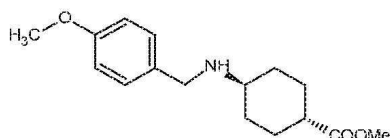
[1582] **중간체 125**

[1583] 트랜스-4-[(4-메톡시벤질)아미노]사이클로헥산카르보하이드라지드



[1584]

[1585] a) 메틸 트랜스-4-[(4-메톡시벤질)아미노]사이클로헥산카르복실레이트



[1586]

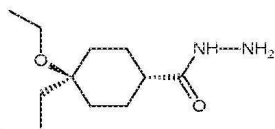
[1587] 2.0 g(10.3 mmol)의 메틸 트랜스-4-아미노사이클로헥산카르복실레이트 하이드로클로라이드(Combi-Blocks), 20 mL의 1,2-디클로로에탄, 1.38 mL(11.4 mmol)의 4-메톡시벤즈알데하이드 및 1.12 mL(19.6 mmol)의 아세트산의 혼합물을 5℃까지 냉각시키고, 6.78 g(32.0 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시키는 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 물로 희석시켰다. 혼합물의 pH를 10% Na₂CO₃ 용액의 첨가에 의해 조정하고, 상들을 분리하고, 수상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 1.48 g(52%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 278.2 (M+H)⁺.

[1588] b) 트랜스-4-[(4-메톡시벤질)아미노]사이클로헥산카르보하이드라지드

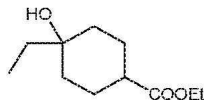
[1589] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-[(4-메톡시벤질)아미노]사이클로헥산카르복실레이트(중간체 125의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1590] **중간체 126**

[1591] 트랜스-4-메톡시-4-에틸사이클로헥산-카르보하이드라지드

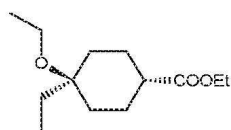


a) 에틸 4-에틸-4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트



표제 화합물을 중간체 119의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 및 25% 톨루엔 중 트리에틸알루미늄 용액으로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 27:73 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

b) 에틸 트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥산카르복실레이트



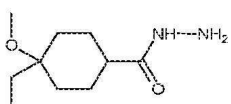
아르곤 하에서 1.32 g(33 mmol)의 미네랄 오일 중 60% 나트륨 하이드라이드, 22 mL의 건조 톨루엔, 406 mg(1.1 mmol)의 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 2.85 mL(22 mmol)의 에틸 트리플루오로메탄설포네이트의 교반된 혼합물에 11 mL의 건조 톨루엔 중 2.2 g(11 mmol)의 에틸 4-에틸-4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(중간체 126의 단계 a))의 용액을 30 내지 40분에 걸쳐 20 내지 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 0 내지 5°C까지 냉각시키고, 이를 220 mL의 에틸 아세테이트, 110 mL의 NaHCO_3 포화용액 및 30 mL의 물의 얼음-냉각 혼합물에 부었다. 혼합물을 5°C에서 0.5시간 동안 교반하고, 이후에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 n-헥산 : 에틸 아세테이트=94:6을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.77 g(71%)의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 3:97 혼합물이다.

c) 트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥산-카르보하이드라이드

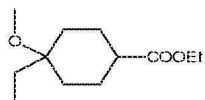
표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-에톡시-4-에틸사이클로헥산카르복실레이트(중간체 126의 단계 b))로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 3:97 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

중간체 127

4-에틸-4-메톡시사이클로헥산-카르보하이드라이드



a) 에틸 4-메톡시-4-에틸사이클로헥산카르복실레이트



표제 화합물을 중간체 126의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 4-에틸-4-하이드록시-사이클로헥산카르복실레

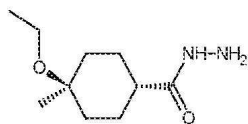
이트(중간체 126의 단계 a)) 및 메틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 제조하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 19:81 혼합물이다.

b) 4-에틸-4-메톡시사이클로헥산-카르보하이드라지드

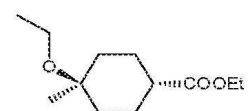
표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-메톡시-4-에틸-사이클로헥산카르복실레이트(중간체 127의 단계 a))로부터 제조하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 20:80 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

중간체 128

트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드



a) 에틸 트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥산카르복실레이트



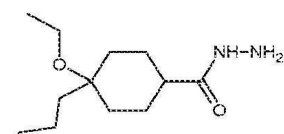
표제 화합물을 중간체 126의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 4-하이드록시-4-메틸사이클로헥산카르복실레이트(중간체 119의 단계 a)) 및 에틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 제조하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 4:96 혼합물이다.

b) 트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드

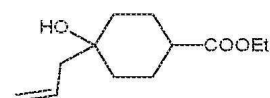
표제 화합물을 중간체 165에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-메톡시-4-에틸-사이클로헥산카르복실레이트(중간체 128의 단계 a))로부터 제조하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 7:93 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

중간체 129

4-에톡시-4-프로필사이클로헥산카르보하이드라지드



a) 에틸 4-하이드록시-4-(프로프-2-엔-1-일)사이클로헥산카르복실레이트



225 mL의 THF 중 11.9 mL(12.76 g, 75.0 mmol)의 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 용액에 188 mL의 25% 암모늄 클로라이드 용액 및 9.81 g(150 mmol)의 아연 분말을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이후에 9.7 mL(13.56 g, 112.0 mmol)의 알릴 브로마이드를 20분에 걸쳐 적가하였다. 첨가의 종료 시에, 반응 혼합물의 온도는 42 내지 43℃까지 상승하였다. 혼합물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하고, 이후에 180 mL의 물 및 750 mL의 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 30 mL의 1.0 M 염산 용액의 첨가 후에, 상들을 분리하고, 유기상을 2x375 mL의 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 15.39 g(96%)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 60:40 혼합물이다.

[1623] b) 에틸 4-하이드록시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트

[1624]

[1625] 14.86 g(70 mmol)의 에틸 4-하이드록시-4-(프로프-2-엔-1-일)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 129의 단계 a)), 250 mL의 THF 및 1.49 g 10% 탄소상 Pd의 혼합물을 수소화하였다. 반응의 완료 후에 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 3x25 mL의 THF로 세척하였다. 여액을 농축하고, 3x100 mL의 디클로로메탄을 잔부에서 증발시켜 14.89 g(99%)의 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1626] c) 에틸 4-에톡시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트

[1627]

[1628] 표제 화합물을 중간체 126의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 4-하이드록시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트(중간체 129의 단계 b)) 및 에틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 16:84 혼합물이다.

[1629] d) 4-에톡시-4-프로필사이클로헥산카르보하이드라지드

[1630] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-에톡시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트(중간체 129의 단계 c))로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 16:84 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1631] 중간체 130

[1632] 4-메톡시-4-프로필사이클로헥산카르보하이드라지드

[1633]

[1634] a) 에틸 4-메톡시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트

[1635]

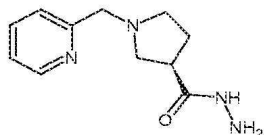
[1636] 표제 화합물을 중간체 126의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 에틸 4-하이드록시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트(중간체 129의 단계 b)) 및 메틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 57:43 혼합물이다.

[1637] b) 4-메톡시-4-프로필사이클로헥산카르보하이드라지드

[1638] 표제 화합물을 중간체 65에 대해 기술된 방법에 따라 에틸 4-메톡시-4-프로필사이클로헥산카르복실레이트(중간체 130의 단계 a))로부터 제조하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 57:43 혼합물이다. 이러한 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

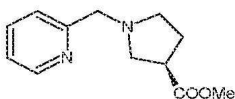
[1639] 중간체 131

[1640] (3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1641]

[1642] a) 메틸 (3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1643]

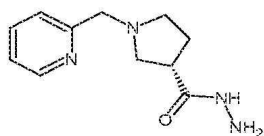
[1644] 표제 화합물을 중간체 111 및 중간체 112에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 (3R)-피롤리딘-3-카르복실레이트 및 피리딘-2-카르브알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 221.1 (M+H)⁺.

[1645] b) (3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1646] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 (3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 131의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

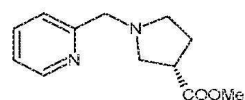
[1647] **중간체 132**

[1648] (3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1649]

[1650] a) 메틸 (3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1651]

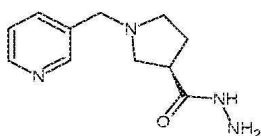
[1652] 표제 화합물을 중간체 111 및 중간체 112에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 (3S)-피롤리딘-3-카르복실레이트 및 피리딘-2-카르브알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 221.1 (M+H)⁺.

[1653] b) (3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1654] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 (3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 132의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

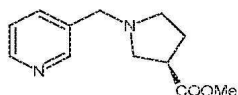
[1655] **중간체 133**

[1656] (3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1657]

[1658] a) 메틸 (3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1659]

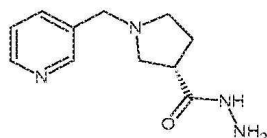
[1660] 표제 화합물을 중간체 111 및 중간체 112에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 (3R)-피롤리딘-3-카르복실레이트 및 피리딘-3-카르브알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 221.1 (M+H)⁺.

[1661] b) (3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1662] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 (3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 133의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

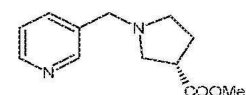
[1663] **중간체 134**

[1664] (3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드



[1665]

[1666] a) 메틸 (3S)-1-(피리딘-2-3yl 메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[1667]

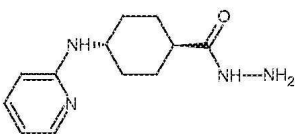
[1668] 표제 화합물을 중간체 111 및 중간체 112에 대해 기술된 방법에 따라 메틸 (3S)-피롤리딘-3-카르복실레이트 및 피리딘-3-카르브알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 221.1 (M+H)⁺.

[1669] b) (3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드

[1670] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 (3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(중간체 134의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

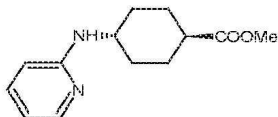
[1671] **중간체 135**

[1672] 트랜스-4-(피리딘-2-일아미노)사이클로헥산카르보하이드라지드



[1673]

[1674] a) 메틸 트랜스-4-(피리딘-2-일아미노)사이클로헥산카르복실레이트



[1675]

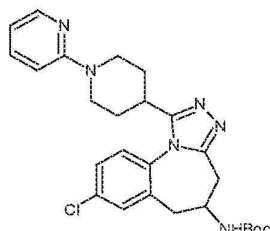
[1676] 1.5 g(7.745 mmol)의 메틸 트랜스-4-아미노사이클로헥산카르복실레이트 하이드로클로라이드, 4 mL(46.5 mmol)의 2-플루오로피리딘 및 1.35 mL(7.75 mmol)의 DIPEA의 혼합물을 내압 유리 반응기에서 125℃에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 20 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 2x30 mL의 물 및 NaCl 포화용액으로 세척하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 325 mg(18%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 235.1 (M+H)⁺.

[1677] b) 트랜스-4-(피리딘-2-일아미노)사이클로헥산카르보하이드라지드

[1678] 표제 화합물을 중간체 78의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 메틸 트랜스-4-(피리딘-2-일아미노)사이클로헥산카르복실레이트(중간체 135의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1679] 실시예 1

[1680] 3차-부틸 [8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트

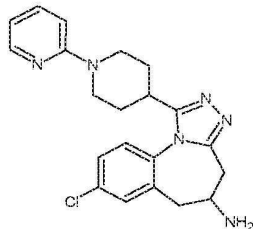


[1681]

[1682] 236 mg(0.72 mmol)의 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 4), 15 mL의 자일렌 및 190 mg(0.86 mmol)의 1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-카르보하이드라지드(D. M. Beal et al., Tetrahedron Lett 2011, 52:5913-5917)의 혼합물을 아르곤 하에서 24시간 동안 교반하고, 이후에 반응 혼합물을 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 200 mg(56%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 495.3 (M+H)⁺.

[1683] 실시예 2

[1684] 8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

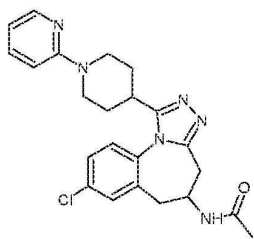


[1685]

[1686] 10 mL의 에틸 아세테이트 중 200 mg(0.4 mmol)의 3차-부틸 [8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 1)의 용액에 5 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켰다. 생성물을 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃의 혼합물에 용해하고, 1시간의 교반 후에, 상들을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=4:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 96 mg(61%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 395.3 (M+H)⁺.

[1687] 실시예 3

[1688] N-[8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]아세트아미드

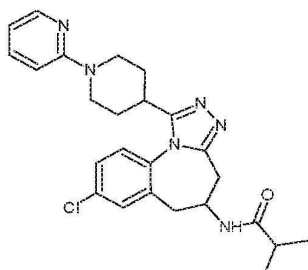


[1689]

[1690] 43 mg(0.1 mmol)의 8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 2), 1 mL의 피리딘 및 82 μ l(0.9 mmol)의 아세트산 언하이드라이드의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 5 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 20 mL의 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 23 mg(48%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 437.2 ($M+H$)⁺.

[1691] 실시예 4

[1692] N-(8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸프로판아미드

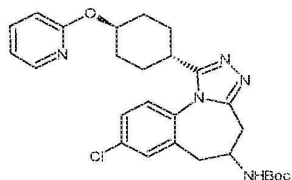


[1693]

[1694] 62 mg(0.157 mmol)의 8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 2), 10 mL의 디클로로메탄 및 40 μ l(0.23 mmol)의 DIPEA의 혼합물에, 24 μ l(0.23 mmol)의 이소부틸 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 헥산으로 결정화하여 60 mg(82%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 465.2 ($M+H$)⁺.

[1695] 실시예 5

[1696] 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[1697]

[1698] 방법 A)

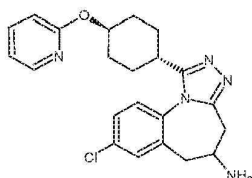
[1699] 2.26 g(6.9 mmol)의 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 4), 140 mL의 자일렌 및 1.96 g(8.33 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드(WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.)의 혼합물을 아르곤 하에서 20시간 동안 환류하고, 이후에 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 2.76 g(78%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 510.2 ($M+H$)⁺.

[1700] 방법 B)

[1701] 3.75 g(11 mmol)의 3차-부틸 [7-클로로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 5), 110 mL의 자일렌 및 2.87 g(12.2 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드의 혼합물에, 0.1 mL의 진한 염산을 아르콘 하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하고, 이후에 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 3.42 g(61%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 510.2 (M+H)⁺.

[1702] 실시예 6

[1703] 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

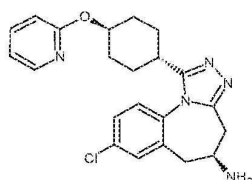


[1704]

[1705] 2.76 g(5.41 mmol)의 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 5), 100 mL의 에틸 아세테이트 및 100 mL의 에탄올의 혼합물에, 50 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켰다. 생성물을 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃의 혼합물에 용해하였다. 1시간의 교반 후에, 상들을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 1.85 g(83%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 410.2 (M+H)⁺.

[1706] 실시예 7

[1707] (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

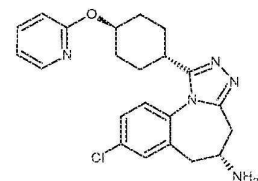


[1708]

[1709] 및

[1710] 실시예 8

[1711] (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



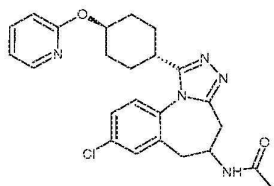
[1712]

[1713] 표제 생성물을 키랄 분취용 HPLC(분취용 20 μm 정지상을 갖는 CHIRALPAK IA, 2.5x20cm; F=15mL/분, 용리액: n-헥산:EtOH=8:2 + 0.3% 디에틸아민; 등용매, t=25℃)에 의해 라세믹 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6)으로부터 제조하여

(5S) 거울상이성질체(T_r 11.7분; $[\alpha]_D^{25} = -21.1^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); 실시예 7) 및 (5R) 거울상이성질체(T_r 14.9분; $[\alpha]_D^{25} = +14.5^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); 실시예 8). 화합물의 절대 배열을 이로부터 합성된 부분입체이성질체 쌍의 VCD 방법 및 ^1H NMR 분광법에 의해 결정하였다.

[1714] 실시예 9

[1715] N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아세트아미드

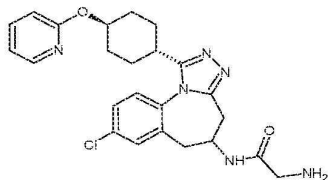


[1716]

[1717] 82 mg(0.2 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6), 2 mL의 피리딘 및 190 μ l(2.0 mmol)의 아세트산 언하이드라이드의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 5 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 20 mL의 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 67 mg(74%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 452.2 ($M+H$)⁺.

[1718] 실시예 10

[1719] N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)글리신아미드



[1720]

[1721] a) 3차-부틸 [2-((8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트

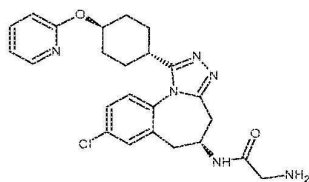
[1722] 87 mg(0.21 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6), 3 mL의 DMF, 40 mg(0.23 mmol)의 Boc-글리신, 95 mg(0.25 mmol)의 HBTU 및 44 μ l(0.32 mmol)의 TEA의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 반응 혼합물을 농축하고, $NaHCO_3$ 포화용액을 잔부에 첨가하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이에 따라, 91 mg(76%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 567.3 ($M+H$)⁺.

[1723] b) N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)글리신아미드

[1724] 90 mg(0.16 mmol)의 3차-부틸 [2-((8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트(실시예 10의 단계 a)), 5 mL의 에틸 아세테이트 및 5 mL의 에탄올의 혼합물에, 2 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 디클로로메탄 및 포화 $NaHCO_3$ 의 혼합물에 용해하고, 1시간의 교반 후에, 상들을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 49 mg(66%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 467.2 ($M+H$)⁺.

[1725] 실시예 11

[1726] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드



[1727]

[1728] a) 3차-부틸 [2-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트

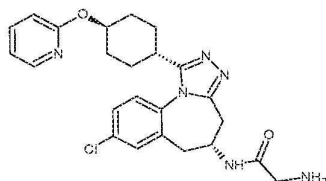
[1729] 표제 생성물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 567.2 (M+H)⁺.

[1730] b) N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드

[1731] 표제 생성물을 실시예 10의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [2-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트(실시예 11의 단계 a))로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -33.2^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 467.2 (M+H)⁺.

[1732] 실시예 12

[1733] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드



[1734]

[1735] a) 3차-부틸 [2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트

[1736] 표제 생성물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 567.2 (M+H)⁺.

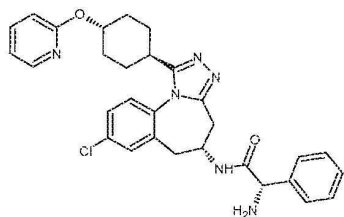
[1737] b) N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}글리신아미드

[1738] 표제 생성물을 실시예 10의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트(실시예 12의 단계 a))로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = +18.4^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 467.2 (M+H)⁺.

[1739] 실시예 13

[1740] (2S)-2-아미노-N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트

리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-2-페닐아세트아미드



a) 3차-부틸 [(1S)-2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트

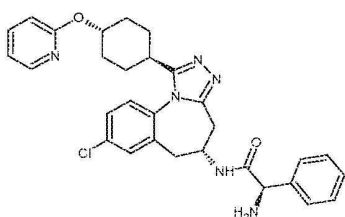
표제 생성물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 Boc-Phg-OH로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 643.2 (M+H)⁺.

b) (2S)-2-아미노-N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-페닐아세트아미드

표제 생성물을 실시예 10의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [(1S)-2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트(실시예 13의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 543.2 (M+H)⁺.

실시예 14

(2R)-2-아미노-N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-페닐아세트아미드



a) 3차-부틸 [(1R)-2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트

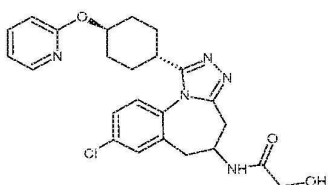
표제 생성물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 Boc-D-Phg-OH로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 643.2 (M+H)⁺.

b) (2R)-2-아미노-N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-페닐아세트아미드

표제 생성물을 실시예 10의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [(1R)-2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트(실시예 14의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 543.2 (M+H)⁺.

실시예 15

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시아세트아미드



[1755]

[1756]

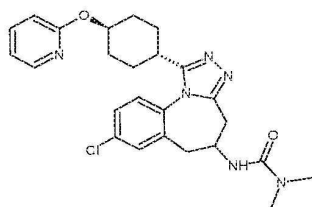
0.10 g(0.24 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6)을 5 mL의 DMF에 용해하고, 이후에 0.10 g(0.27 mmol)의 HBTU, 0.17 mL(1.22 mmol)의 트리에틸아민 및 0.02 g(0.27 mmol)의 하이드록시아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 농축하고, 20 mL의 NaHCO₃ 포화용액을 잔부에 첨가하고, 20 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 예상된 생성물을 디에틸 에테르로의 분쇄에 의해 결정화하여 0.07 g(62%)의 표제 생성물을 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 468.2 (M+H)⁺.

[1757]

실시예 16

[1758]

3-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-1,1-디메틸우레아



[1759]

[1760]

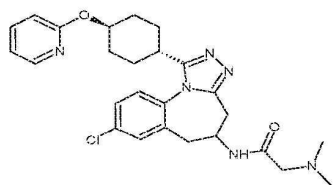
37 mg(0.23 mmol)의 1,1-카르보닐디이미다졸 및 3 mL의 디클로로메탄의 교반된 용액에 3 mL의 DMF 및 80 μ L의 DIPEA 중 94 mg(0.23 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에 1 mL의 THF 중 디메틸아민의 2M 용액을 혼합물에 적가하고, 혼합물을 추가 2시간 동안 실온에서 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 20 mL의 에틸 아세테이트에 용해하고, NaCl 포화용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 암모늄 하이드록사이드:1,4-디옥산:에탄올=1:40:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 22 mg(20%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 481.2 (M+H)⁺.

[1761]

실시예 17

[1762]

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N,N'-디메틸글리신아미드



[1763]

[1764]

표제 생성물을 실시예 16에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6)으로부터 제조하였다. LC-MS (ESI) m/z 495.2 (M+H)⁺.

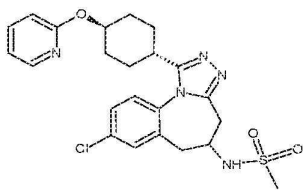
[1765]

실시예 18

[1766]

N-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤

즈아제핀-5-일}메탄설폰아미드



[1767]

[1768]

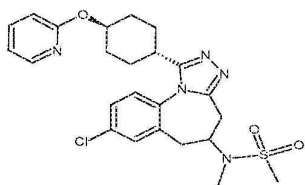
200 mg(0.49 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6), 10 mL의 디클로로메탄 및 84 μ l(0.6 mmol)의 트리에틸아민의 용액에, 46 μ l(0.6 mmol)의 메탄설폰닐클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 추가적인 84 μ l(0.6 mmol)의 트리에틸아민 및 46 μ l(0.6 mmol)의 메탄설폰닐클로라이드를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에 디클로로메탄으로 희석하고, NaHCO₃ 포화용액 및 NaCl 포화용액으로 세척하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 93 mg(39%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 488.2 (M+H)⁺.

[1769]

실시예 19

[1770]

N'-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N-메틸메탄설폰아미드



[1771]

[1772]

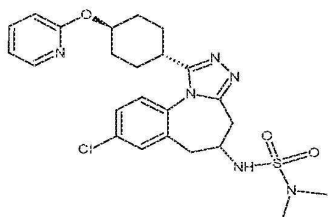
10 mL의 DMF 중 50 mg(0.1 mmol)의 N'-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)메탄설폰아미드(실시예 18)의 용액에 10 mg(0.25 mmol)의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 15 μ l(0.24 mmol)의 요오도메탄을 이후에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 추가적인 10 mg의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물) 및 15 μ l의 요오도메탄을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 33 mg(65%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 502.2 (M+H)⁺.

[1773]

실시예 20

[1774]

N'-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N,N-디메틸설파마이드



[1775]

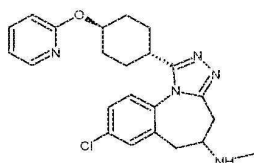
[1776]

82 mg(0.2 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6), 5 mL의 디클로로메탄 및 35 μ l(0.25 mmol)의 트리에틸아민의 용액에, 25 μ l(0.23 mmol)의 N,N-디메틸설파모일 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안

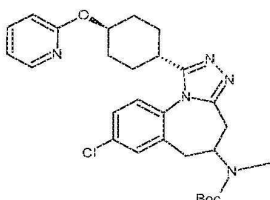
교반하였다. 이후에, 추가적인 35 μ l의 트리에틸아민 및 25 μ l의 N,N-디메틸설파모일 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 40°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 NaCl 포화용액으로 세척하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 38 mg(37%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 517.2 (M+H)⁺.

실시예 21

8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



a) 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메틸카르바메이트



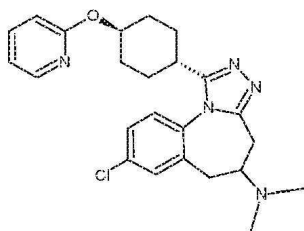
10 mL의 DMF 중 98 mg(0.19 mmol)의 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 5)의 용액에 20 mg(0.5 mmol)의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이후에, 30 μ l(0.48 mmol)의 요오도메탄을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 추가적인 20 mg의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물) 및 30 μ l의 요오도메탄을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 58 mg(58%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 524.3 (M+H)⁺.

b) 8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

표제 생성물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메틸카르바메이트(실시예 21의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 424.1 (M+H)⁺.

실시예 22

8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1787]

[1788]

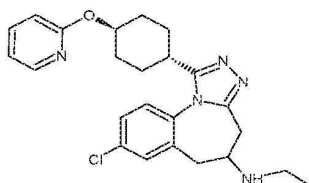
100 mg(0.24 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6), 15 mL의 메탄올, 182 μ l(2.44 mmol)의 37% 포름알데하이드 및 28 μ l(0.488 mmol) 아세트산의 용액에, 168 mg(0.79 mmol)의 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 을 얼음-냉각 하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이후에 10 mL의 NaHCO_3 포화용액 반응 혼합물에 첨가하고, 농축하였다. 30 mL의 물을 잔부에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 68 mg(64%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 438.2 (M+H)⁺.

[1789]

실시예 23

[1790]

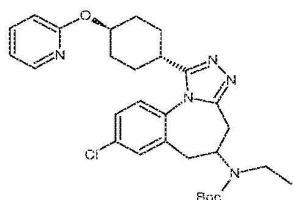
8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1791]

[1792]

a) 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트



[1793]

[1794]

표제 생성물을 실시예 21의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트(실시예 5) 및 에틸 요오다이드로부터 제조하였다.

[1795]

b) 8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[1796]

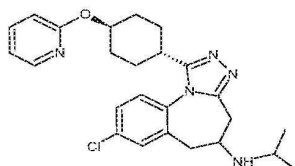
표제 생성물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트(실시예 23의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.2 (M+H)⁺.

[1797]

실시예 24

[1798]

8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1799]

[1800]

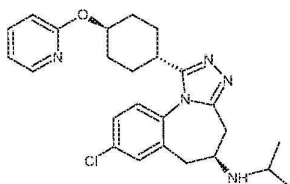
0.5 g(1.22 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6), 50 mL의 1,2-디클로로에탄, 0.45 mL(6.13 mmol)의 아세트 및 134 μ L(2.34 mmol)의 아세트산의 혼합물에, 0.8 g(3.77 mmol)의 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 을 얼음-물 냉각 하에서 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이후에, 50 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, pH를 5% NaOH 용액으로 12까지 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 0.434 g(79%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 452.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1801]

실시예 25

[1802]

(5S)-8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1803]

[1804]

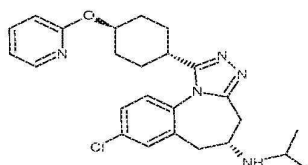
표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -29.3^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 452.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1805]

실시예 26

[1806]

(5R)-8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1807]

[1808]

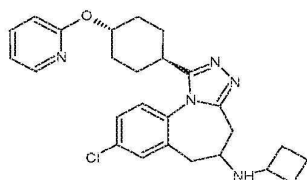
표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = +30.7^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 452.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1809]

실시예 27

[1810]

8-클로로-N-사이클로부틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

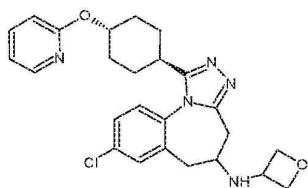


[1811]

[1812] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6) 및 사이클로부탄올로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 464.2 (M+H)⁺.

[1813] 실시예 28

[1814] 8-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민

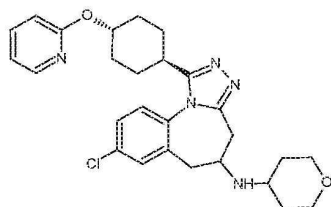


[1815]

[1816] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6) 및 옥세탄-3-온으로부터 제조하였다. LC-MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺.

[1817] 실시예 29

[1818] 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민

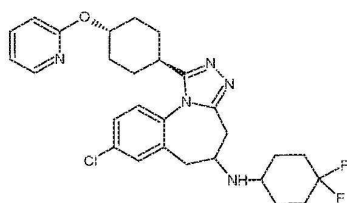


[1819]

[1820] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6) 및 테트라하이드로-4H-피란-4-온으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 494.2 (M+H)⁺.

[1821] 실시예 30

[1822] 8-클로로-N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민



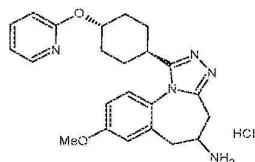
[1823]

[1824] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1H]벤즈아제핀-5-아민(실시예 6) 및 4,4-디플루오로사이클로헥산온으로부터

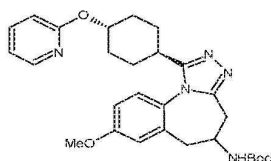
터 제조하였다. MS (ESI) m/z 528.2 (M+H)⁺.

실시예 31

8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드



a) 3차-부틸 {8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



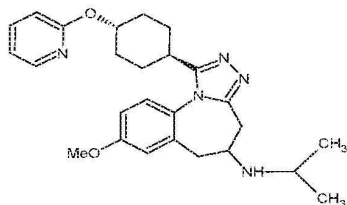
113 mg(0.35 mmol)의 3차-부틸 {8-메톡시-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일}카르바메이트(중간체 15), 91 mg(0.39 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드 및 2 mL의 1,4-디옥산의 혼합물을 마이크로파 조사(200W) 하, 120℃에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 80 mg(0.35 mmol)의 은 벤조에이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 조건 하에서 2시간 이상 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=96:4를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 103 mg(58%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 506.3 (M+H)⁺.

b) 8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드

103 mg(0.2 mmol)의 3차-부틸 {8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 31의 단계 a)) 및 3 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전된 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이에 따라, 65.4 mg(79%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 406.2 (M+H)⁺.

실시예 32

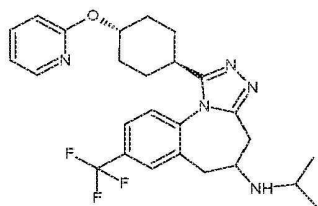
8-메톡시-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민 하이드로클로라이드(실시예 31)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 448.3 (M+H)⁺.

실시예 33

3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리

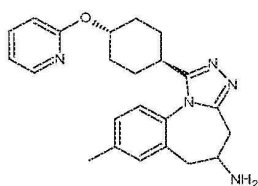


[1851]

[1852] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 34)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 486.2 (M+H)⁺.

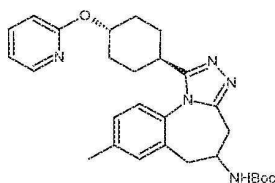
[1853] 실시예 37

[1854] 8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1855]

[1856] a) 3차-부틸 {8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[1857]

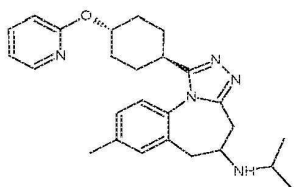
[1858] 30.6 mg(0.1 mmol)의 3차-부틸 (7-메틸-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 23), 35.3 mg(0.15 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드 및 1 mL의 n-부탄올의 혼합물을 48시간 동안 환류시키고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 490.3 (M+H)⁺.

[1859] b) 8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[1860] 91 mg(0.19 mmol)의 3차-부틸 {8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 37의 단계 a)) 및 4.8 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액의 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 침전된 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 에틸 아세테이트 및 K₂CO₃ 수용액을 여과된 하이드로클로라이드 염에 첨가하고, 10분 동안 실온에서 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=93:7→90:10을 사용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 35 mg(49%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 390.2 (M+H)⁺.

[1861] 실시예 38

[1862] 8-메틸-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1863]

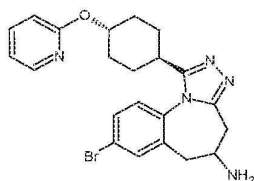
[1864] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 37)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 432.3 (M+H)⁺.

[1865]

실시예 39

[1866]

8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1867]

[1868]

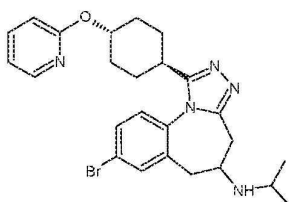
0.68 g(1.8 mmol)의 3차-부틸{1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 33), 0.65 g(2.75 mmol) 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드 및 18 mL의 n-부탄올의 혼합물을 29시간 동안 환류시키고, 이후에, 농축하였다. 25 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액을 잔부에 첨가하고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 침전된 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 에틸 아세테이트 및 K₂CO₃ 수용액을 여과된 하이드로클로라이드 염에 첨가하고, 10분 동안 실온에서 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 95:5→85:15를 사용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 0.64 g(78%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 454.1 (M+H)⁺.

[1869]

실시예 40

[1870]

8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1871]

[1872]

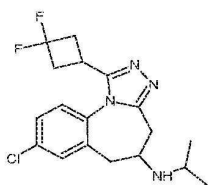
표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-브로모-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 39)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 498.1 (M+H)⁺.

[1873]

실시예 41

[1874]

8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1875]

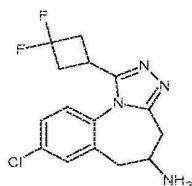
[1876] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트

[1877]

[1878] 0.19 g(0.59 mmol)의 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 4)를 10 mL의 자일렌에 용해하고, 0.14 g(0.90 mmol)의 3,3-디플루오로사이클로부탄 카르복실산 하이드라지드(중간체 57)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 6일 동안 환류시키고, 이후에, 농축하였다. 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:25% 암모니아 용액=18:1:0.1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 에테르로의 분쇄에 의해 결정화하였다. 이에 따라, 0.11 g(42%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 425.2 (M+H)⁺.

[1879] b) 8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[1880]



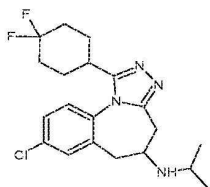
[1881] 0.10 g(0.25 mmol)의 3차-부틸 [8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 41의 단계 a))를 10 mL의 에틸 아세테이트에 용해하고, 이후에 2 mL의 에틸 아세테이트 중 2.5M 염화수소 용액을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성물을 20 mL의 물로 2회 추출하였다. 합한 수성상의 pH를 Na₂CO₃ 포화용액으로 염기화시키고, 고도로 침전된 혼합물을 20 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 0.05 g(66%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 325.2 (M+H)⁺.

[1882] c) 8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[1883] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 41의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 367.2 (M+H)⁺.

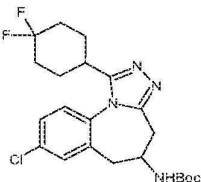
[1884] 실시예 42

[1885] 8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1886]

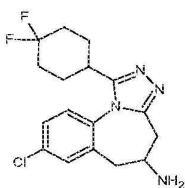
[1887] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트



[1888]

[1889] 표제 생성물을 실시예 41의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 4) 및 4,4-디플루오로사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드(중간체 67)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 453.2 (M+H)⁺.

[1890] b) 8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1891]

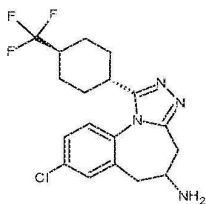
[1892] 표제 생성물을 실시예 41의 단계 b)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 42의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 353.1 (M+H)⁺.

[1893] c) 8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[1894] 표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 42의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 395.1 (M+H)⁺.

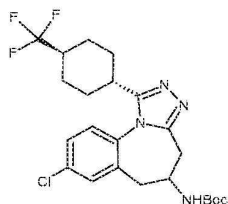
[1895] 실시예 43

[1896] 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1897]

[1898] a) 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[1899]

[1900]

표제 생성물을 실시예 5의 방법 B)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [7-클로로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 5) 및 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드(중간체 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 485.2 (M+H)⁺.

[1901]

b) 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[1902]

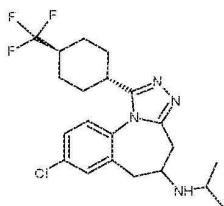
표제 생성물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 43의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 385.2 (M+H)⁺.

[1903]

실시예 44

[1904]

8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1905]

[1906]

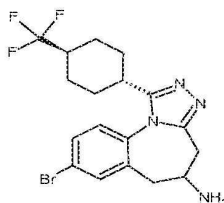
표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 43)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 427.2 (M+H)⁺.

[1907]

실시예 45

[1908]

8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1909]

[1910]

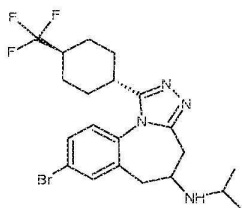
표제 생성물을 실시예 39에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-브로모-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 33) 및 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드(중간체 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 431.1 (M+H)⁺.

[1911]

실시예 46

[1912]

8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[1913]

[1914]

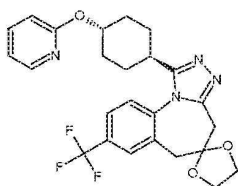
표제 생성물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 45)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 471.1 (M+H)⁺.

[1915]

실시예 47

[1916]

1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8'-(트리플루오로메틸)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[1917]

[1918]

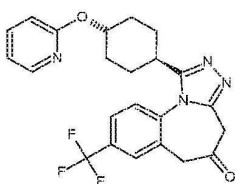
0.80 g(2.79 mmol)의 7-(트리플루오로메틸)-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 43)을 60 mL의 디클로로메탄에 용해하고, 이후에 0.02 mL(0.28 mmol)의 트리플루오로아세트산 및 0.50 g(3.34 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 아르곤 하에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이후에 0.80 g(3.34 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시키고, 이후에 용액을 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유한 분획을 농축하여 0.53 g(39%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 487.2 (M+H)⁺.

[1919]

실시예 48

[1920]

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[1921]

[1922]

0.54 g(1.11 mmol)의 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8'-(트리플루오로메틸)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 47)을 20 mL의 메탄올에 용해하고, 25 mL의 진한 염산을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 이후에, 실온까지 냉각 후에, 50 mL의 물을 첨가하고, pH를 30% NaOH 용액으로 7 내지 8까지 조정하였다. 용액을 30 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기상을 물로 세척하고, 이후에 NaCl 포화용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 에틸 아세테이트:에탄올=3:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 에테르로의 분쇄에 의해 결정화하였다. 이에 따라, 0.30 g(61%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 443.2 (M+H)⁺.

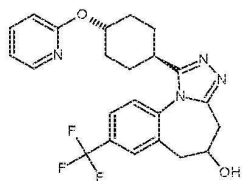
[1923]

실시예 49

[1924]

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-올



[1925]

[1926]

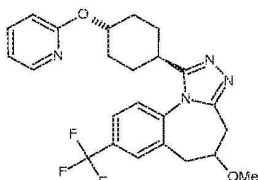
0.32 g(0.72 mmol)의 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 48)을 20 mL의 메탄올에 용해하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 교반 및 얼음-물로의 냉각 하에서, 0.03 g(0.87 mmol)의 NaBH₄를 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 이후에 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 10 mL의 물을 잔부에 첨가하고, 용액의 pH를 5% 염산 용액으로 약 7까지 조정하였다. 수성상을 20 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 에테르로의 분쇄에 의해 결정화하였다. 이에 따라, 0.32 g(99%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺.

[1927]

실시예 50

[1928]

5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[1929]

[1930]

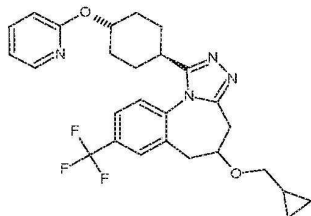
0.10 g(0.23 mmol)의 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 49)을 10 mL의 DMF에 용해하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 8.1 mg(0.34 mmol)의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 28.0 μl(0.45 mmol)의 요오도메탄 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, NaCl 포화용액, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 예상된 생성물을 n-헥산으로의 분쇄에 의해 결정화하여 0.05 g(47%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 459.2 (M+H)⁺.

[1931]

실시예 51

[1932]

5-(사이클로프로필메톡시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[1933]

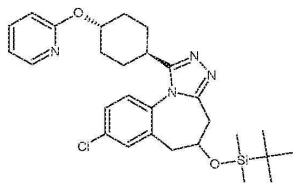
[1934]

0.10 g(0.23 mmol)의 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-8-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 49)을 10 mL의 DMF에 용해하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 8.1 mg(0.34 mmol)의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 87.3 μl(0.90 mmol)의 (브로모메틸)사이클로프로판을 반응 혼합물에 첨가하고, 이후에 이를 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이후에 용액을 다시 냉각시키고, 추가 4.0 mg(0.17 mmol)의

나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물) 및 43.7 μl (0.45 mmol)의 (브로모메틸)사이클로프로판을 반응 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 물에 붓고, 20 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 n-헥산으로의 분쇄에 의해 결정화하여 0.07 g(65%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 499.3 (M+H)⁺.

[1935] 실시예 52

[1936] 5-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

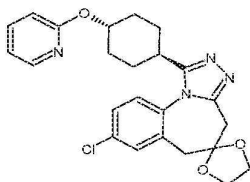


[1937]

[1938] 0.36 g(1.06 mmol)의 4-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-7-클로로-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온(중간체 63)을 20 mL의 자일렌에 용해하고, 0.42 g(1.80 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 96시간 동안 환류시키고, 실온까지 냉각시키고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 에테르의 분쇄에 의해 결정화하였다. 이에 따라, 0.21 g(37%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 525.2 (M+H)⁺.

[1939] 실시예 53

[1940] 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

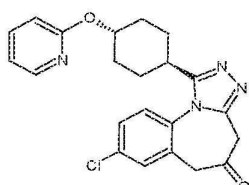


[1941]

[1942] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 453.2 (M+H)⁺.

[1943] 실시예 54

[1944] 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온

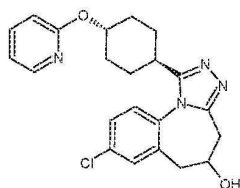


[1945]

[1946] 표제 생성물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 53)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 409.2 (M+H)⁺.

[1947] 실시예 55

[1948] 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올



[1949]

[1950] **방법 A)**

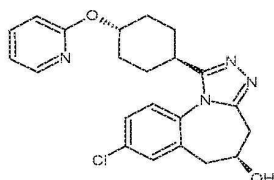
[1951] 0.28 g(0.53 mmol)의 5-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 52)을 20 mL의 THF에 용해하였다. 1.07 mL(1.07 mmol)의 THF 중 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF) 용액을 상기 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 50 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 50 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 NaCl 포화용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=90:10을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 에테르로의 분쇄에 의해 결정화하였다. 이에 따라, 0.19 g(86%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 411.1 (M+H)⁺.

[1952] **방법 B)**

[1953] 표제 생성물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 54)으로부터 제조하였다.

[1954] **실시예 56**

[1955] (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

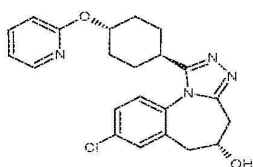


[1956]

[1957] 및

[1958] **실시예 57**

[1959] (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올



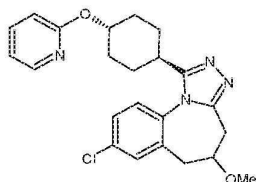
[1960]

[1961] 표제 생성물을 키랄 분취용 HPLC(분취용 20 μm 정지상을 갖는 CHIRALPAK IA, 2.5x20cm; F=15mL/분, 용리액: 3차-부틸 메틸 에테르:디클로로메탄:메탄올=85:10:5; 등용매, t=25℃)에 의해 racem 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55)로부터 제조하여 (5S) 거울상이성질체(T_r 16.2분; [α]_D²⁵ = -15.6° (c=0.1; 클로로포름); 실시예 56) 및 (5R) 거울상이

성질체(T_f 19.8분; $[\alpha]_D^{25} = +11.6^\circ$ ($c=0.1$; 클로로포름); 실시예 57)를 수득하였다. 화합물의 절대 배열을 이로부터 합성된 부분입체이성질체 쌍의 VCD 방법 및 ^1H NMR 분광법에 의해 결정하였다.

[1962] 실시예 58

[1963] 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

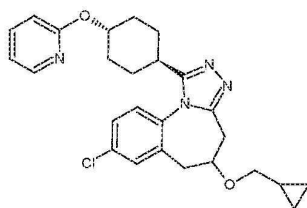


[1964]

[1965] 표제 생성물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 425.2 ($M+H$)⁺.

[1966] 실시예 59

[1967] 5-(사이클로프로필메톡시)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

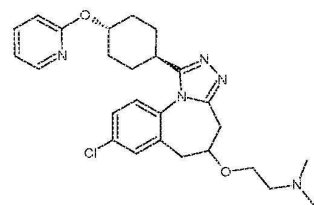


[1968]

[1969] 표제 생성물을 실시예 51에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 465.2 ($M+H$)⁺.

[1970] 실시예 60

[1971] 2-({8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)-N,N-디메틸에탄아민



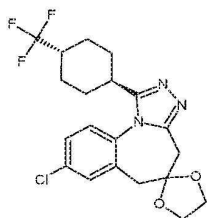
[1972]

[1973] 0.08 g(0.19 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55)을 8 mL의 DMF에 용해하고 용액을 0℃까지 냉각시키고, 0.05 g(1.32 mmol)의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산물)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 0.08 g(0.56 mmol)의 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 20 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, NaCl 포화용액, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:25% 암모니아 용액=18:1:0.1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 농축하고, 잔부를 디에틸 에테르의 분쇄에 의해 결정화하여 0.04 g(47%)의

표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 482.2 (M+H)⁺.

[1974] 실시예 61

[1975] 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

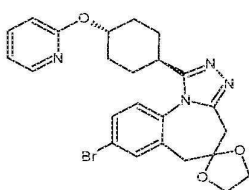


[1976]

[1977] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드(중간체 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 428.1 (M+H)⁺.

[1978] 실시예 62

[1979] 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

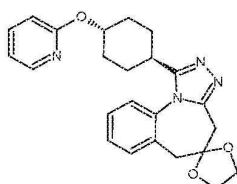


[1980]

[1981] 121 mg(0.41 mmol)의 7-브로모-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 36) 및 8 mL의 건조 디클로로메탄의 용액에, 3.11 μ l(0.04 mmol)의 트리플루오로아세트산 및 72 mg(0.49 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 질소 대기 하, 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 이후에 107 mg(0.45 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드를 첨가하고, 6.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 10 mL의 톨루엔 및 1 방울의 아세트산을 잔부에 첨가하고, 3시간 동안 환류시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=97:3→90:10을 사용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 121 mg(60%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 499.1 (M+H)⁺.

[1982] 실시예 63

[1983] 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

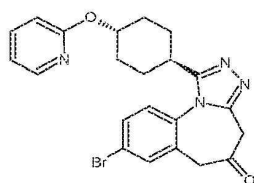


[1984]

[1985] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 70)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 419.2 (M+H)⁺.

[1986] 실시예 64

[1987] 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[1988]

[1989]

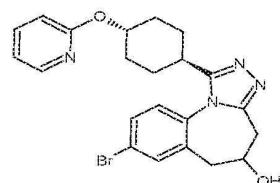
표제 생성물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 62)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 453.0 (M+H)⁺.

[1990]

실시예 65

[1991]

8-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올



[1992]

[1993]

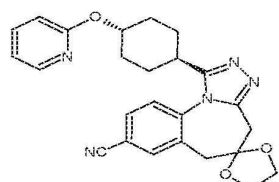
표제 생성물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 64)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 457.1 (M+H)⁺.

[1994]

실시예 66

[1995]

1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴



[1996]

[1997]

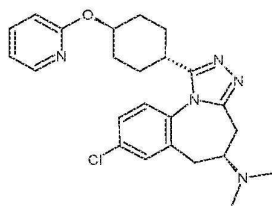
49.7 mg(0.1 mmol)의 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 62), 13.4 mg(0.15 mmol)의 구리(I) 시아나이드 및 0.6 mL의 건조 DMF의 혼합물을 CEM Explorer 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사 조건 하에서 220℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 농축하고, 에틸 아세테이트 및 암모니아 수용액을 잔부에 첨가하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 수성 암모니아로 1회 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 아세토니트릴:1% 트리플루오로아세트산을 함유한 물=1:1을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 17.8 mg(40%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 444.2 (M+H)⁺.

[1998]

실시예 67

[1999]

(5S)-8-클로로-N,N-디메틸-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2000]

[2001]

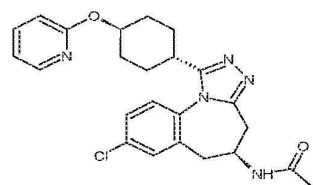
표제 생성물을 실시예 22에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -36.8^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 438.2 (M+H)⁺.

[2002]

실시예 68

[2003]

(5S)-N-{8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아세트아미드



[2004]

[2005]

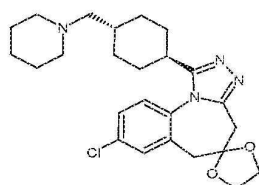
표제 생성물을 실시예 9에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -24.3^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 452.2 (M+H)⁺.

[2006]

실시예 69

[2007]

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피페리딘-1-일메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2008]

[2009]

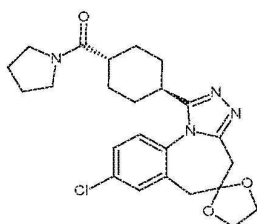
표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-(피페리딘-1-일메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드(중간체 65)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 457.2 (M+H)⁺.

[2010]

실시예 70

[2011]

[트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피롤리딘-1-일)메탄올

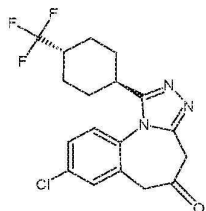


[2012]

[2013] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라지드(중간체 78)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 457.2 (M+H)⁺.

[2014] 실시예 71

[2015] 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온

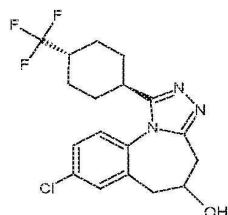


[2016]

[2017] 표제 생성물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 61)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 384.1 (M+H)⁺.

[2018] 실시예 72

[2019] 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

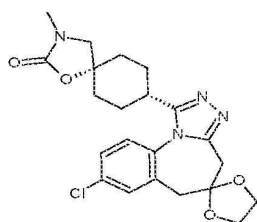


[2020]

[2021] 표제 생성물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 71)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 386.1 (M+H)⁺.

[2022] 실시예 73

[2023] (시스)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온

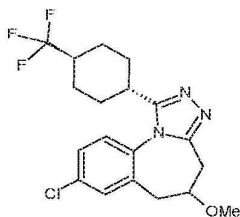


[2024]

[2025] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (시스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실산 하이드라지드(중간체 87)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺.

[2026] 실시예 74

[2027] 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2028]

[2029]

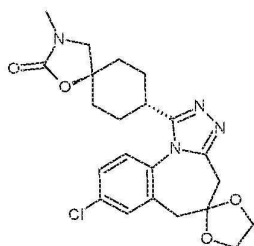
표제 생성물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(중간체 72)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 400.1 (M+H)⁺.

[2030]

실시예 75

[2031]

(트랜스)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온



[2032]

[2033]

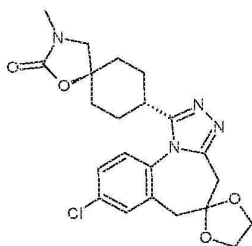
표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (트랜스)-3-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실산 하이드라지드(중간체 86)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 445.1 (M+H)⁺.

[2034]

실시예 76

[2035]

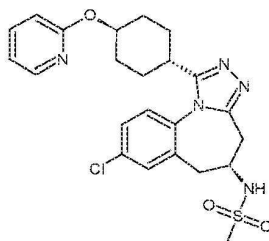
N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N-메틸메탄설폰아미드



[2036]

[2037]

a) N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)메탄설폰아미드



[2038]

[2039]

204 mg(0.5 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 5 mL의 피리딘의 용액에, 46 μ l(70.6 mmol)의 메탄설폰닐 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에 디클로로메탄으로 희

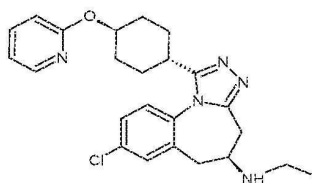
석하고, NaHCO_3 포화용액 및 NaCl 포화용액으로 세척하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 90 mg(37%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 488.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2040] b) N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N-메틸메탄설폰아미드

[2041] 표제 생성물을 실시예 19에 기술된 방법에 따라 N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)메탄설폰아미드(실시예 76의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 502.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

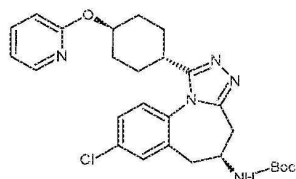
[2042] 실시예 77

[2043] (5S)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2044]

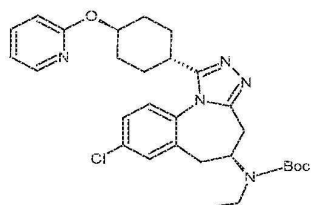
[2045] a) 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[2046]

[2047] 204 mg(0.5 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 10 mL의 디클로로메탄의 용액에 275 μL (1.5 mmol) DIPEA 및 130 mg(0.6 mmol) 디-3차-부틸 디카르보네이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, NaHCO_3 포화용액 및 물로 세척하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이에 따라, 246 mg(97%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 510.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2048] b) 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트



[2049]

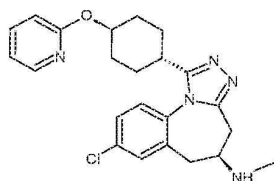
[2050] 표제 생성물을 실시예 23의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 77의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 538.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2051] c) (5S)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2052] 표제 생성물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트(실시예 77의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.3 (M+H)⁺.

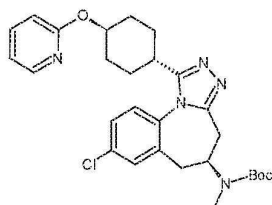
[2053] 실시예 78

[2054] (5S)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2055]

[2056] a) 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메틸카르바메이트



[2057]

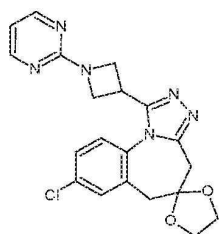
[2058] 표제 생성물을 실시예 21의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 77의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 524.3 (M+H)⁺.

[2059] b) (5S)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2060] 표제 생성물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메틸카르바메이트(실시예 78의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺.

[2061] 실시예 79

[2062] 8'-클로로-1'-[1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



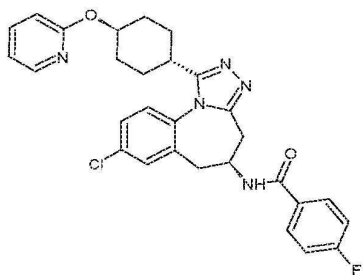
[2063]

[2064] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르복실산 하이드라지드(중간체 82)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 411.1 (M+H)⁺.

[2065] 실시예 80

[2066] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-일]-4-플루오로벤즈아미드



[2067]

[2068]

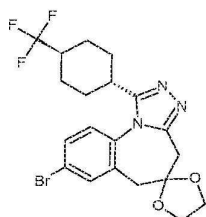
204 mg(0.5 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 3 mL의 피리딘의 용액에, 90 μ l(0.76 mmol) 4-플루오로벤조일-클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 155 mg(58.5%)의 표제 생성물을 수득하였다. $[\alpha]_D^{25} = -69.8^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 532.2 ($M+H$)⁺.

[2069]

실시예 81

[2070]

8'-브로모-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2071]

[2072]

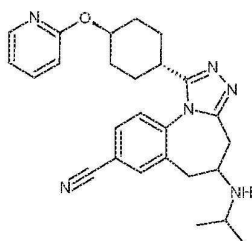
표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-브로모-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 36) 및 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드(중간체 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 472.1 ($M+H$)⁺.

[2073]

실시예 82

[2074]

5-(프로판-2-일아미노)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-8-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트



[2075]

[2076]

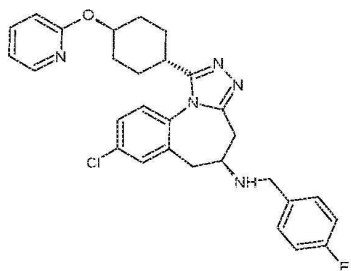
표제 생성물을 실시예 66에 기술된 방법에 따라 8-브로모-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 40)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 443.3 ($M+H$)⁺.

[2077]

실시예 83

[2078]

(5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2079]

[2080]

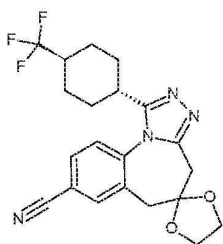
204 mg(0.5 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 5 mL의 DMF의 용액에, 30 mg(0.75 mmol) 나트륨-하이드라이드(오일 중 60% 분산물)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이후에 90 μ l(0.75 mmol)의 4-플루오로벤질 클로라이드를 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 이때에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올=9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 따라, 55 mg(21%)의 표제 생성물을 수득하였다. $[\alpha]_D^{25} = -22.1^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 518.3 ($M+H$)⁺.

[2081]

실시예 84

[2082]

1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴



[2083]

[2084]

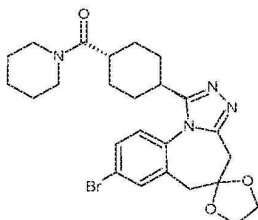
표제 생성물을 실시예 66에 기술된 방법에 따라 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 81)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 419.2 ($M+H$)⁺.

[2085]

실시예 85

[2086]

[트랜스-4-(8'-브로모-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메탄올



[2087]

[2088]

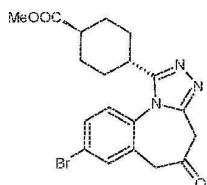
표제 생성물을 실시예 62에 기술된 방법에 따라 7-브로모-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 36) 및 트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드(중간체 97)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 517.2 ($M+H$)⁺.

[2089]

실시예 86

[2090]

메틸 트랜스-4-(8-브로모-5-옥소-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥산 카르복실레이트



[2091]

[2092]

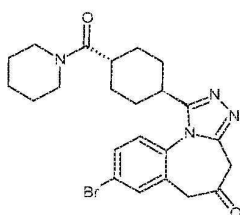
[2093]

[2094]

및

실시예 87

8-브로모-1-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[2095]

[2096]

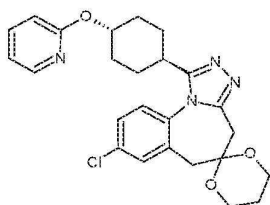
118 mg(0.23 mmol)의 [트랜스-4-(8'-브로모-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1'-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메탄논(실시예 85), 3.1 mL의 메탄올 및 4.7 mL 진한 염산의 혼합물을 2.5시간 동안 환류시키고, 이후에 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물의 pH를 10% K₂CO₃ 용액으로 염기성으로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 에틸 아세테이트:메탄올=4:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 제1분획을 농축하여 17 mg(18%)의 메틸 트랜스-4-(8-브로모-5-옥소-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥산 카르복실레이트(실시예 86)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 420.1 (M+H)⁺. 제2분획을 농축하여 35 mg(32%)의 8-브로모-1-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 87)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 471.1 (M+H)⁺.

[2097]

실시예 88

[2098]

8'-클로로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2099]

[2100]

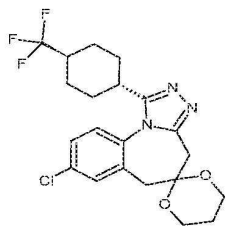
표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥산]-2(3H)-온(중간체 98)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 467.2 (M+H)⁺.

[2101]

실시예 89

[2102]

1'-[트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-8'-카르보니트릴

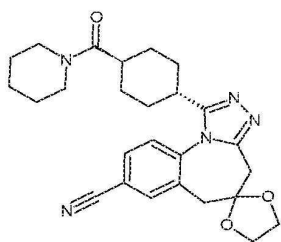


[2103]

[2104] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥산]-2(3H)-온(중간체 98) 및 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산 카르복실산 하이드라이드(중간체 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 442.1 (M+H)⁺.

[2105] 실시예 90

[2106] 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

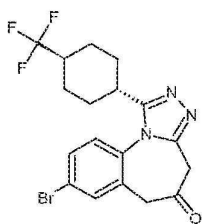


[2107]

[2108] 표제 생성물을 실시예 66에 기술된 방법에 따라 [트랜스-4-(8'-브로모-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메탄(실시예 85)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 462.2 (M+H)⁺.

[2109] 실시예 91

[2110] 8-브로모-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온

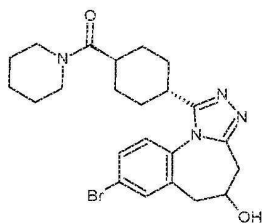


[2111]

[2112] 표제 생성물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-브로모-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 81)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 429.2 (M+H)⁺.

[2113] 실시예 92

[2114] [트랜스-4-(8-브로모-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실](피페리딘-1-일)메탄

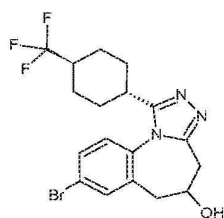


[2115]

[2116] 표제 생성물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-브로모-1-[(트랜스-4-(피페리딘-1-일카르보닐)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 87)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 473.1 (M+H)⁺.

[2117] 실시예 93

[2118] 8-브로모-1-[(트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

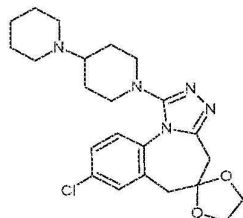


[2119]

[2120] 표제 생성물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-브로모-1-[(트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 91)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 432.0 (M+H)⁺.

[2121] 실시예 94

[2122] 1'-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

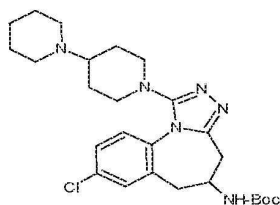


[2123]

[2124] 60 mg(0.168 mmol)의 1'-브로모-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](중간체 96) 및 255 mg(1.514 mmol)의 4-피페리디노피페리딘의 혼합물을 아르곤 하, 130 내지 140℃에서 3 내지 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후에, 이를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드=18:1:0.1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 미정제 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드= 18:1:0.1을 사용하여 분취용 TLC 플레이트 상에서 추가로 정제하였다. 이에 따라, 20.5 mg(27%)의 표제 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 444.2 (M+H)⁺.

[2125] 실시예 95

[2126] 3차-부틸 [1-(1,4'-바이피페리딘-1'-일)-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트

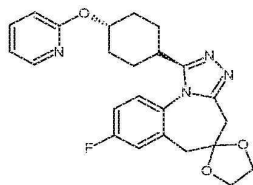


[2127]

[2128] 표제 생성물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (1-브로모-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)카르바메이트(중간체 94)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 501.3 (M+H)⁺.

[2129] 실시예 96

[2130] 8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

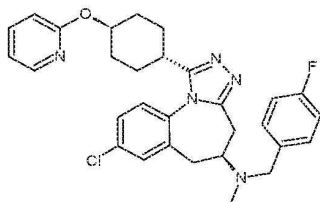


[2131]

[2132] 표제 생성물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-플루오로-1,5-디하이드로-스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 92)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 437.3 (M+H)⁺.

[2133] 실시예 97

[2134] (5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

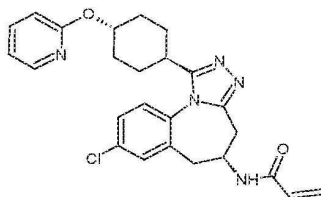


[2135]

[2136] 표제 화합물을 실시예 21의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-N-(4-플루오로벤질)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 83) 및 요오도메탄으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -68.7^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 532.3 (M+H)⁺.

[2137] 실시예 98

[2138] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)프로프-2-엔아미드



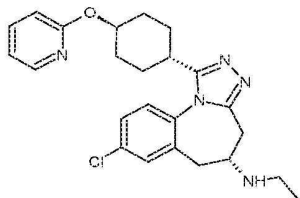
[2139]

[2140] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 아크릴산으로부터 제

조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 464.2 ($M+H$)⁺.

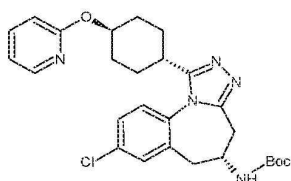
[2141] 실시예 99

[2142] (5R)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2143]

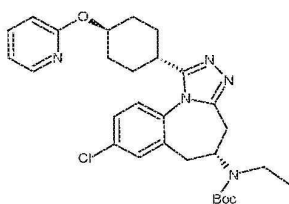
[2144] a) 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[2145]

[2146] 400 mg(0.976 mmol)의 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8), 20 mL의 디클로로메탄, 260 mg(1.19 mmol)의 디-3차-부틸-디카르보네이트 및 0.55 mL(3.16 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후에 디클로로메탄 및 물로 희석하고, 유기층을 분리하고, 수상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 500 mg(100%)의 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2147] b) 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트



[2148]

[2149] 표제 화합물을 실시예 21의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(단계 a)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 538.3 ($M+H$)⁺.

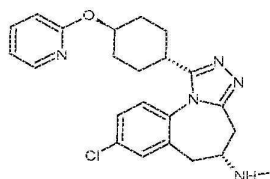
[2150] c) (5R)-8-클로로-N-에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2151] 표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}에틸카르바메이트(실시예 99의 단계 b))로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +23.1^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 438.1 ($M+H$)⁺.

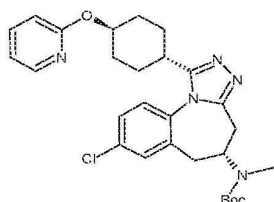
[2152] 실시예 100

[2153] (5R)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a) [1] 벤즈아제핀-5-아민



a) 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메틸카르바메이트



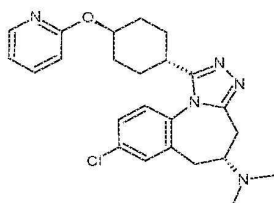
표제 화합물을 실시예 21의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 99의 단계 a)) 및 요오도메탄으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 524.3 (M+H)⁺.

b) (5R)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}메틸카르바메이트(실시예 100의 단계 a))로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +21.4^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 424.1 (M+H)⁺.

실시예 101

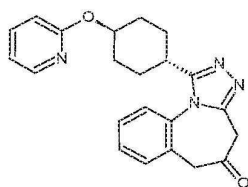
(5R)-8-클로로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



5.93 g(14.5 mmol)의 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8), 11 mL의 수 중 37% 포름알데하이드 용액, 100 mL의 메탄올 및 65 mL의 디클로로메탄의 혼합물을 5℃까지 냉각시키고, 15.9 g(75 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를, 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지하는 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 물에 용해하고, pH를 10% NaOH 용액의 첨가에 의해 8까지 조정하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5.75 g(91%)의 표제 화합물을 수득하였다. $[\alpha]_D^{20} = +25.6^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 438.2 (M+H)⁺.

실시예 102

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온

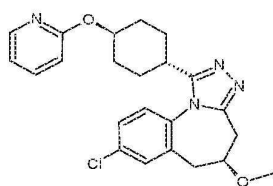


[2166]

[2167] 표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 63)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 375.1 (M+H)⁺.

[2168] 실시예 103

[2169] (5S)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

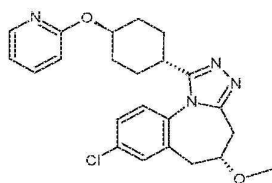


[2170]

[2171] 및

[2172] 실시예 104

[2173] (5R)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

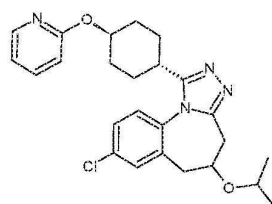


[2174]

[2175] 표제 화합물을 키랄 분취용 HPLC(CHIRALPAK IA 분취용 20 μ m 정지상; 2.5x20cm; F=18mL/분; 용리액: 3차-부틸 메틸 에테르 : 디클로로메탄 : 에탄올 = 85:10:5; 등용매; t=25℃)에 의해 라세믹 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 58)으로부터 수득하였다. 제1 용리 화합물은 (5S) 거울상이성질체(T_r 15.4분; $[\alpha]_D^{20} = +11.8^\circ$ (c=0.1; 클로로포름); 실시예 103)이며, 제2 용리 화합물은 (5R) 거울상이성질체(T_r 21.5분; $[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$ (c=0.1; 클로로포름); 실시예 104)이다. 화합물의 절대 배열을 VCD 분광법에 의해 결정하였다.

[2176] 실시예 105

[2177] 8-클로로-5-(프로판-2-일옥시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

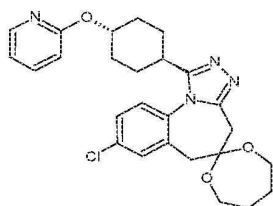


[2178]

[2179] 100 mg(0.243 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55), 5 mL의 DMF 및 12.7 mg(0.316 mmol)의 미네랄 오일 중 60% 나트륨 하이드라이드의 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이후에 52.4 μ l(0.316 mmol)의 디이소프로필 설페이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄 : 메탄올 = 95:5를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 32 mg(29%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 453.2 (M+H)⁺.

[2180] 실시예 106

[2181] 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥세판-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

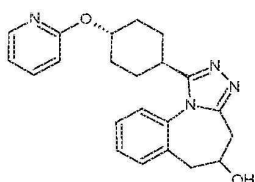


[2182]

[2183] 표제 화합물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로-스피로[1-벤즈아제핀-4,2']-[1,3]디옥세판]-2(3H)-온(중간체 104의 단계 c))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 481.2 (M+H)⁺.

[2184] 실시예 107

[2185] 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

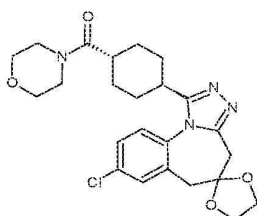


[2186]

[2187] 표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 102))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 377.2 (M+H)⁺.

[2188] 실시예 108

[2189] [트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일]사이클로헥실](모르폴린-4-일)메탄올



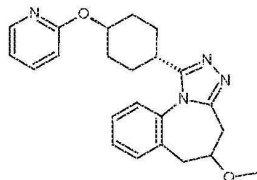
[2190]

[2191] 아르곤 하에서, 100 mg(0.39 mmol)의 7-클로로-1,5-디하이드로-스피로[1-벤즈아제핀-4,2']-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 10 mL의 디클로로메탄의 혼합물에 3 μ l(0.04 mmol)의 트리플루오로아세트산 및 70 mg(0.47 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이후에 151 mg(0.59 mmol)의 트랜스-4-(모르폴린-4-일카르보닐)사이클로헥산 카르보하이드라이드(중간체 79) 및 10 mL의 아세트니트릴을 첨가하고, 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 농축 후에, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 180:10:1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의

해 정제하여 72 mg(39%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 473.2 (M+H)⁺.

[2192] 실시예 109

[2193] 5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

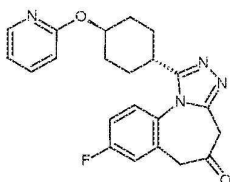


[2194]

[2195] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 107)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 391.2 (M+H)⁺.

[2196] 실시예 110

[2197] 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온

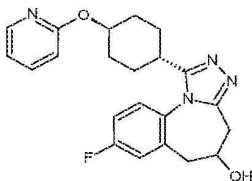


[2198]

[2199] 표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 96)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 393.3 (M+H)⁺.

[2200] 실시예 111

[2201] 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

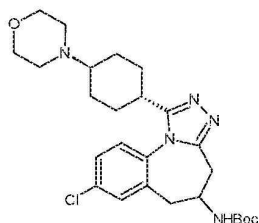


[2202]

[2203] 표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 110)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 395.2 (M+H)⁺.

[2204] 실시예 112

[2205] 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[2206]

[2207]

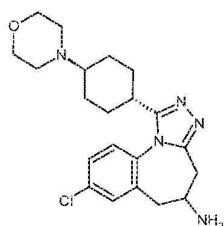
표제 화합물을 실시예 5의 방법 B에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 5) 및 트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥산 카르보하이드라지드(중간체 81)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 502.2 (M+H)⁺.

[2208]

실시예 113

[2209]

8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2210]

[2211]

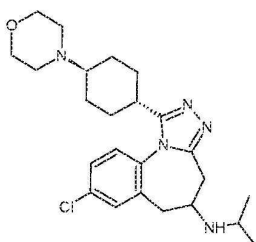
표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 112)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 402.1 (M+H)⁺.

[2212]

실시예 114

[2213]

8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2214]

[2215]

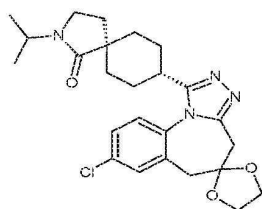
표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 8-클로로-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 113)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 444.2 (M+H)⁺.

[2216]

실시예 115

[2217]

(5r,8r)-8-(8'-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀)-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

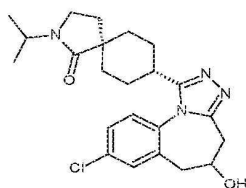


[2218]

[2219] 표제 화합물을 실시예 62에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르보하이드라지드(중간체 102)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 471.2 (M+H)⁺.

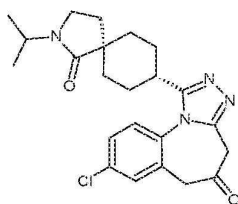
[2220] 실시예 116

[2221] (5r,8r)-8-(8-클로로-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[2222]

[2223] a) 8-클로로-1-[(5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[2224]

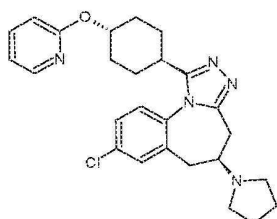
[2225] 표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 (5r,8r)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온(실시예 115)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 427.3 (M+H)⁺.

[2226] b) (5r,8r)-8-(8-클로로-5-하이드록시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

[2227] 표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[(5r,8r)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 116의 단계 a))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 429.1 (M+H)⁺.

[2228] 실시예 117

[2229] (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-(피롤리딘-1-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

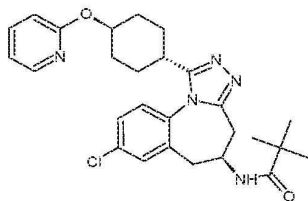


[2230]

[2231] 400 mg(0.976 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7), 20 mL의 DMF, 117 μ l(0.98 mmol)의 1,4-디브로모부탄 및 954 mg(2.93 mmol)의 Cs₂CO₃의 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 물에 용해하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 95:5를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 35 mg(8%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 464.3 (M+H)⁺.

[2232] 실시예 118

[2233] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸프로판아미드

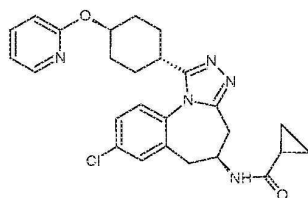


[2234]

[2235] 82 mg(0.2 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7), 5 mL의 디클로로메탄, 35 μ l(0.25 mmol)의 트리에틸아민 및 30 μ l(0.24 mmol)의 트리메틸아세틸 클로라이드의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 디클로로메탄으로 희석하고, NaHCO₃ 포화용액 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 93 mg(94%)의 표제 화합물을 수득하였다. [α]_D²⁵ = -32.1° (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 494.3 (M+H)⁺.

[2236] 실시예 119

[2237] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로프로판카르복사미드

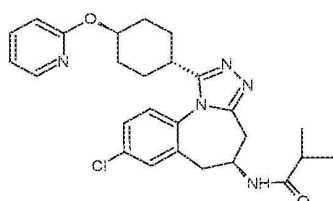


[2238]

[2239] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 사이클로프로판카르복실산으로부터 제조하였다. [α]_D²⁵ = -45.3° (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺.

[2240] 실시예 120

[2241] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸프로판아미드

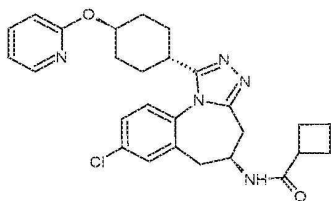


[2242]

[2243] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 이소부티르산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -30.6^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 480.3 (M+H)⁺.

[2244] 실시예 121

[2245] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로부탄카르복사미드

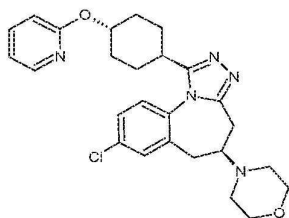


[2246]

[2247] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 사이클로부탄카르복산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{25} = -39.3^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 492.3 (M+H)⁺.

[2248] 실시예 122

[2249] (5S)-8-클로로-5-(모르폴린-4-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

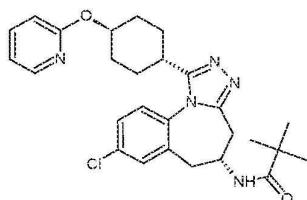


[2250]

[2251] 표제 화합물을 실시예 117에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 비스(2-요오도에틸)에테르로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 480.2 (M+H)⁺.

[2252] 실시예 123

[2253] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸프로판아미드



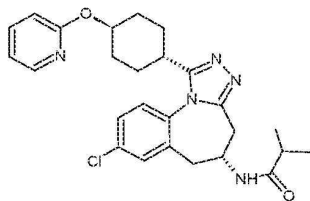
[2254]

[2255] 표제 화합물을 실시예 118에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 494.2 (M+H)⁺.

[2256] 실시예 124

[2257] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-일}-2-메틸프로판아미드

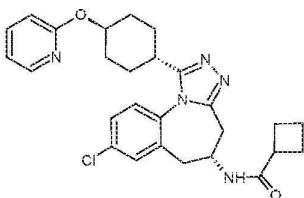


[2258]

[2259] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 이소부티르산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +29.4^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 480.2 (M+H)⁺.

[2260] 실시예 125

[2261] **N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로부탄카르복사미드**

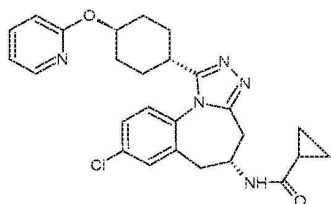


[2262]

[2263] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 사이클로부탄카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 492.2 (M+H)⁺.

[2264] 실시예 126

[2265] **N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)사이클로프로판카르복사미드**

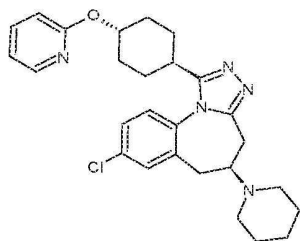


[2266]

[2267] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 사이클로프로판카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +30.5^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 478.2 (M+H)⁺.

[2268] 실시예 127

[2269] **(5S)-8-클로로-5-(피페리딘-1-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**



[2270]

[2271]

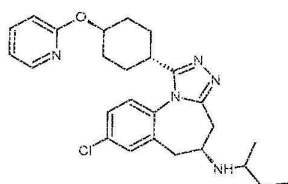
표제 화합물을 실시예 117에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 1,5-디브로모펜탄으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 478.4 (M+H)⁺.

[2272]

실시예 128

[2273]

(5S)-N-(부탄-2-일)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2274]

[2275]

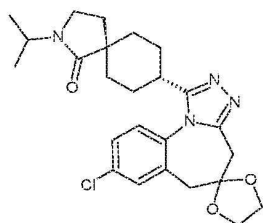
표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 2-부타논으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 466.4 (M+H)⁺.

[2276]

실시예 129

[2277]

(5s,8s)-8-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[2278]

[2279]

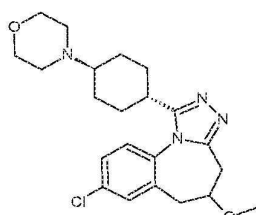
표제 화합물을 실시예 62에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (5s,8s)-1-옥소-2-(프로판-2-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-카르보하이드라지드(중간체 101)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 471.2 (M+H)⁺.

[2280]

실시예 130

[2281]

8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

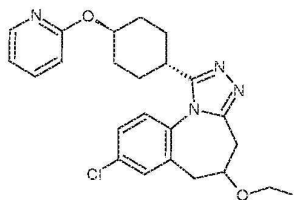


[2282]

[2283] 표제 화합물을 실시예 37의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-티온(중간체 103의 단계 e)) 및 트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥산 카르보하이드라지드(중간체 81)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 417.3 (M+H)⁺.

[2284] 실시예 131

[2285] 8-클로로-5-에톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

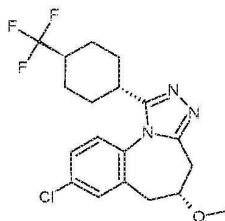


[2286]

[2287] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 에틸 요오다이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 439.3 (M+H)⁺.

[2288] 실시예 132

[2289] (5R)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

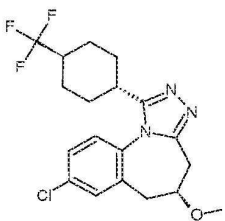


[2290]

[2291] 및

[2292] 실시예 133

[2293] (5S)-8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

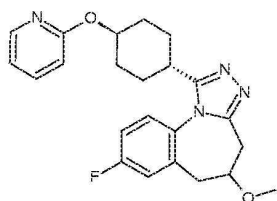


[2294]

[2295] 표제 화합물을 키랄 분취용 HPLC(CHIRALPAK IG 분취용 20 μ m 정지상; 1.6x25cm; F=12mL/분; 용리액: 3차-부틸 메틸 에테르 : 디클로로메탄 : 에탄올 = 90:8:2; 등용매; t=25℃)에 의해 라세믹 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 74)으로부터 수득하였다. 제1 용리 화합물(T_r 18.0분)의 광학 회전은 $[\alpha]_D^{20} = +15.6^\circ$ (c=0.1; 클로로포름)이었으며, 제2 용리 화합물(T_r 23.3분)의 광학 회전은 $[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$ (c=0.1; 클로로포름)이었다. 화합물의 절대 배열을 결정되지 않았다.

[2296] 실시예 134

[2297] 8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

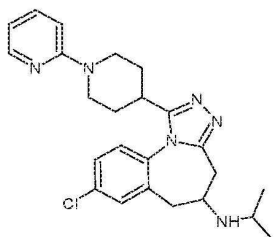


[2298]

[2299] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 111)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 409.3 (M+H)⁺.

[2300] 실시예 135

[2301] 8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

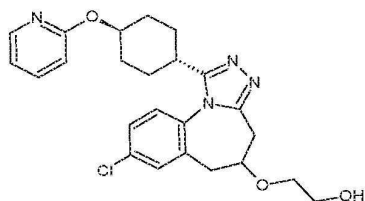


[2302]

[2303] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 2)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 437.4 (M+H)⁺.

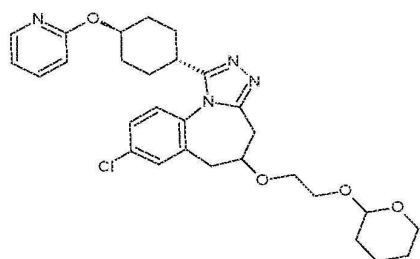
[2304] 실시예 136

[2305] 2-({8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)에탄올



[2306]

[2307] a) 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2308]

[2309] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디

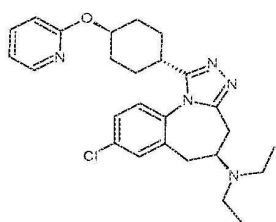
하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 539.1 (M+H)⁺.

[2310] b) 2-(8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}옥시)에탄올

[2311] 146 mg(0.27 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에톡시]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 136의 단계 a)), 4 mL의 아세트산, 2 mL의 THF 및 1 mL의 물의 혼합물을 45°C에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 물로 희석시켰다. 이에 따라 수득된 혼합물을 NaHCO₃ 포화용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 118 mg(96%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 455.4 (M+H)⁺.

[2312] 실시예 137

[2313] (5S)-8-클로로-N,N-디에틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

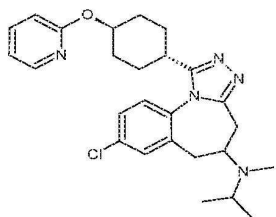


[2314]

[2315] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 아세트알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 466.4 (M+H)⁺.

[2316] 실시예 138

[2317] 8-클로로-N-메틸-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

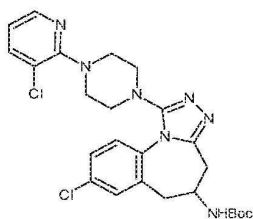


[2318]

[2319] 110 mg(0.24 mmol)의 8-클로로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 24), 15 mL의 메탄올, 182 μ L의 수 중 37% 포름알데하이드 용액 및 28 μ L의 아세트산의 혼합물을 5°C까지 냉각시키고, 169 mg(0.8 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 내부 온도를 5°C 미만을 유지하는 속도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 수 중에 용해시키고, pH를 NaHCO₃ 포화용액의 첨가에 의해 8까지 조정하고, 이후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 107 g(94%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺.

[2320] 실시예 139

[2321] 3차-부틸 {8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[2322]

[2323]

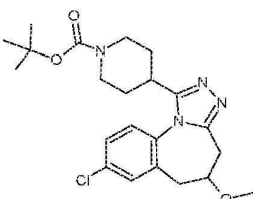
표제 화합물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (1-브로모-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)카르바메이트(중간체 94) 및 1-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 530.4 (M+H)⁺.

[2324]

실시예 140

[2325]

3차-부틸 4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[2326]

[2327]

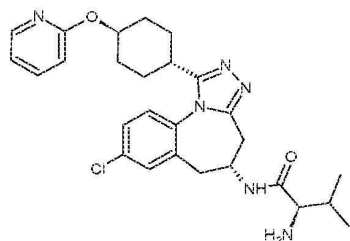
표제 화합물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 3차-부틸 4-(하이드라지닐카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 433.2 (M+H)⁺.

[2328]

실시예 141

[2329]

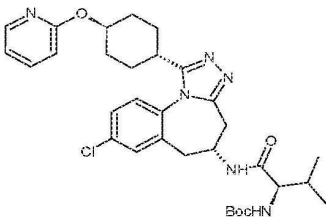
N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-D-발린아미드



[2330]

[2331]

a) 3차-부틸 [(2R)-1-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트



[2332]

[2333]

표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 사이클로부탄카르복실산으로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[2334]

b) N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-일}-D-발린아미드

[2335]

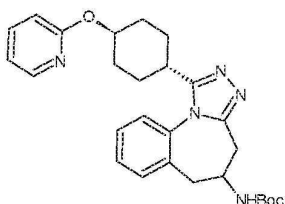
표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [(2R)-1-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트(실시예 141의 단계 a))로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 509.2 (M+H)⁺.

[2336]

실시예 142

[2337]

3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[2338]

[2339]

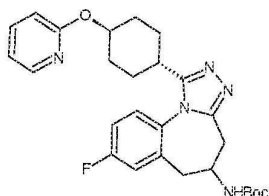
552 mg(1.8 mmol)의 3차-부틸 [2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 105), 27 mL의 1,4-디옥산, 464 mg(1.97 mmol)의 트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산카르보하이드라지드(WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 및 10 μ L의 진한 염산의 혼합물을 아르곤 하에서 6.5시간 동안 환류시키고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄 : 메탄올 = 95:5를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 567 mg(66%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 476.2 (M+H)⁺.

[2340]

실시예 143

[2341]

3차-부틸 {8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트



[2342]

[2343]

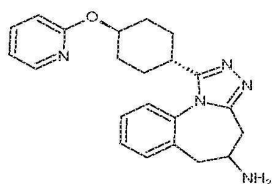
표제 화합물을 실시예 142에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [7-플루오로-2-(메틸설파닐)-4,5-디하이드로-3H-1-벤즈아제핀-4-일]카르바메이트(중간체 106의 단계 g))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 494.2 (M+H)⁺.

[2344]

실시예 144

[2345]

1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



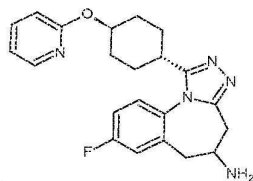
[2346]

[2347]

표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 142)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 376.2 (M+H)⁺.

[2348] 실시예 145

[2349] 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

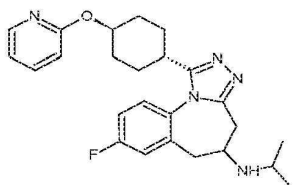


[2350]

[2351] 표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 {8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}카르바메이트(실시예 143)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 394.2 (M+H)⁺.

[2352] 실시예 146

[2353] 8-플루오로-N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

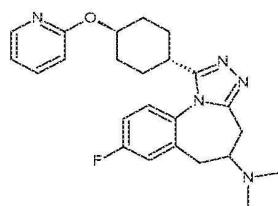


[2354]

[2355] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 145)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 436.2 (M+H)⁺.

[2356] 실시예 147

[2357] 8-플루오로-N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

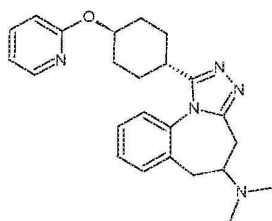


[2358]

[2359] 표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 8-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 145)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 436.2 (M+H)⁺.

[2360] 실시예 148

[2361] N,N-디메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

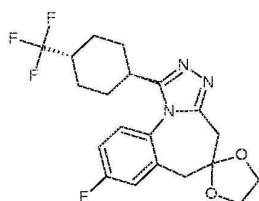


[2362]

[2363] 표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 144)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 404.2 (M+H)⁺.

[2364] 실시예 149

[2365] 8'-플루오로-1'-[트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

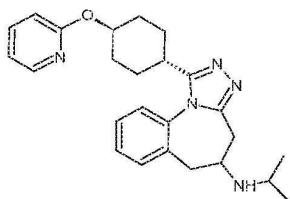


[2366]

[2367] 표제 화합물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-플루오로-1,5-디하이드로-스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 92) 및 트랜스-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산 카르보하이드라지드(중간체 55)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 404.2 (M+H)⁺.

[2368] 실시예 150

[2369] N-(프로판-2-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

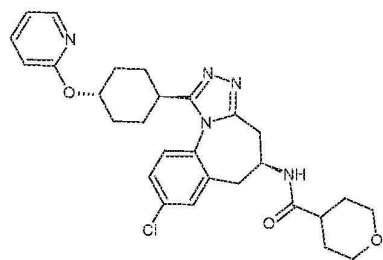


[2370]

[2371] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 144)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 418.2 (M+H)⁺.

[2372] 실시예 151

[2373] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드



[2374]

[2375]

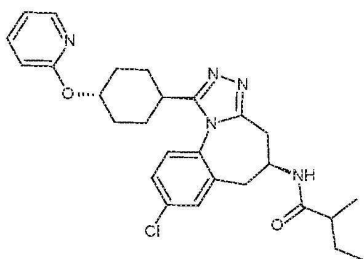
표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 522.2 (M+H)⁺.

[2376]

실시예 152

[2377]

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-메틸부탄아미드



[2378]

[2379]

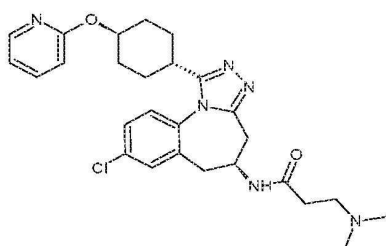
표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 2-메틸부티르산으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 494.2 (M+H)⁺.

[2380]

실시예 153

[2381]

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N³,N³-디메틸-β-알라닌아미드



[2382]

[2383]

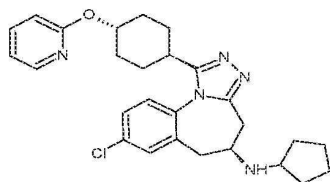
표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 3-(디메틸아미노)프로판산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 509.2 (M+H)⁺.

[2384]

실시예 154

[2385]

(5S)-8-클로로-N-사이클로펜틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

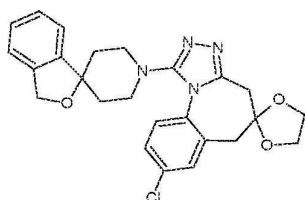


[2386]

[2387] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 사이클로펜타논으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 478.2 (M+H)⁺.

[2388] 실시예 155

[2389] 8'-클로로-1'-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

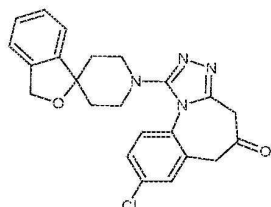


[2390]

[2391] 표제 화합물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 1'-브로모-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](중간체 96) 및 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘](Combi-Blocks)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 465.2 (M+H)⁺.

[2392] 실시예 156

[2393] 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온

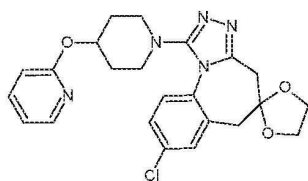


[2394]

[2395] 표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-클로로-1'-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 155)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 421.2 (M+H)⁺.

[2396] 실시예 157

[2397] 8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



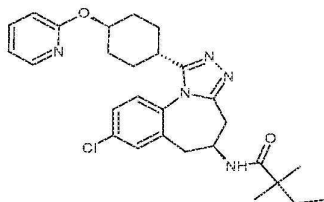
[2398]

[2399] 표제 화합물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 1'-브로모-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](중간체 96) 및 2-(피페리딘-4-일옥시)피리딘으로부터 제조하였다. MS

(ESI) m/z 454.1 (M+H)⁺.

[2400] 실시예 158

[2401] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2-디메틸부탄아미드

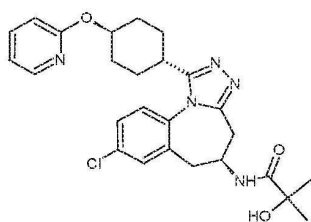


[2402]

[2403] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 2,2-디메틸부티르산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 508.2 (M+H)⁺.

[2404] 실시예 159

[2405] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드

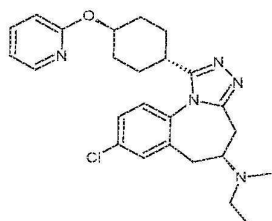


[2406]

[2407] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 2-하이드록시-2-메틸프로판산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 496.2 (M+H)⁺.

[2408] 실시예 160

[2409] ((5S)-8-클로로-N-에틸-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

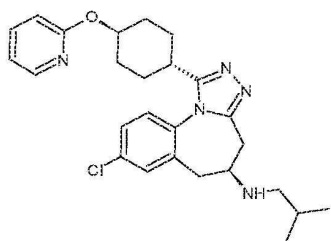


[2410]

[2411] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 78) 및 아세트알데하이드로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 452.2 (M+H)⁺.

[2412] 실시예 161

[2413] ((5S)-8-클로로-N-(2-메틸프로필)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

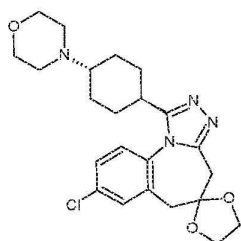


[2414]

[2415] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 이소부티르알데하이드로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺.

[2416] 실시예 162

[2417] 8'-클로로-1'-[트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀] 하이드로클로라이드

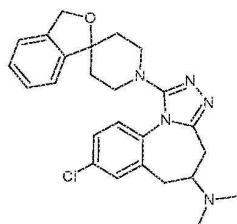


[2418]

[2419] 표제 화합물을 실시예 47에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-(모르폴린-4-일)사이클로헥산 카르보하이드라이드(중간체 81)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺.

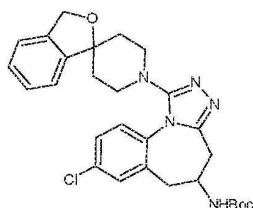
[2420] 실시예 163

[2421] 8-클로로-N,N-디메틸-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2422]

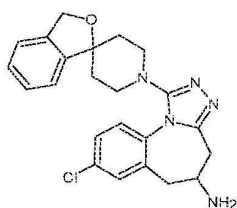
[2423] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트



[2424]

[2425] 표제 화합물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (1-브로모-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(중간체 94) 및 3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘](Combi-Blocks)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 522.4 (M+H)⁺.

[2426] b) 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2427]

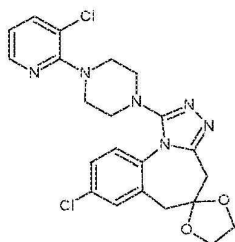
[2428] 표제 화합물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 163의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[2429] c) 8-클로로-N,N-디메틸-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2430] 표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 163의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 450.1 (M+H)⁺.

[2431] 실시예 164

[2432] 8'-클로로-1'-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

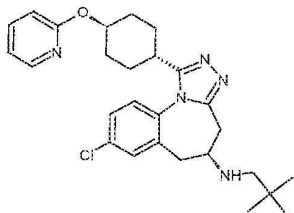


[2433]

[2434] 표제 화합물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 1'-브로모-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](중간체 96) 및 1-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 473.1 (M+H)⁺.

[2435] 실시예 165

[2436] (5S)-8-클로로-N-(2,2-디메틸프로필)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

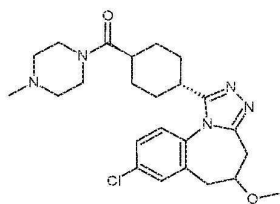


[2437]

[2438] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 트리메틸아세트알데하이드로부터 제조하였다. [α]_D²⁰ = -19° (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 522.2 (M+H)⁺.

[2439] 실시예 166

[2440] [트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실](4-메틸피페라진-1-일)메탄올

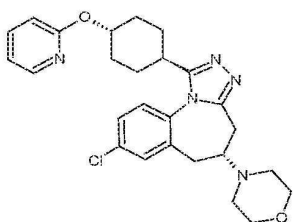


[2441]

[2442] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(단계 d) of 중간체 103) 및 트랜스-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 107의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 458.3 (M+H)⁺.

[2443] 실시예 167

[2444] (5R)-8-클로로-5-(모르폴린-4-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

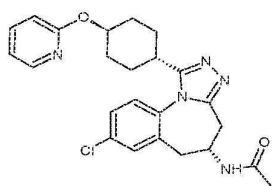


[2445]

[2446] 표제 화합물을 실시예 117에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 비스(2-요오도에틸)에테르로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 480.2 (M+H)⁺.

[2447] 실시예 168

[2448] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아세트아미드

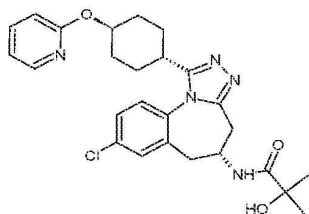


[2449]

[2450] 표제 화합물을 실시예 9에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 452.2 (M+H)⁺.

[2451] 실시예 169

[2452] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드

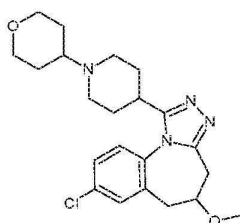


[2453]

[2454] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 2-하이드록시-2-메틸프로판산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 496.2 (M+H)⁺.

[2455] 실시예 170

[2456] 8-클로로-5-메톡시-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

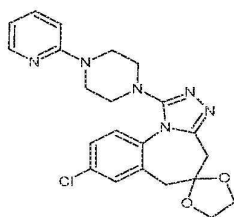


[2457]

[2458] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-카르보하이드라지드(중간체 108)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 417.2 (M+H)⁺.

[2459] 실시예 171

[2460] 8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

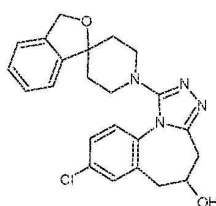


[2461]

[2462] 표제 화합물을 실시예 94에 기술된 방법에 따라 1'-브로모-8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](중간체 96) 및 1-(피리딘-2-일)피페라진으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 439.2 (M+H)⁺.

[2463] 실시예 172

[2464] 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

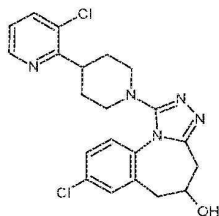


[2465]

[2466] 표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 156)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 423.2 (M+H)⁺.

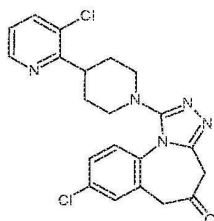
[2467] 실시예 173

[2468] 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올



[2469]

[2470] a) 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[2471]

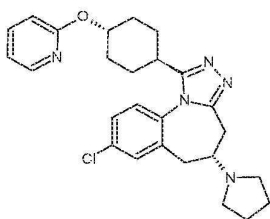
[2472] 표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-클로로-1'-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 164)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 429.0 (M+H)⁺.

[2473] b) 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

[2474] 표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 173의 단계 a))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 431.1 (M+H)⁺.

[2475] 실시예 174

[2476] (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5-(피롤리딘-1-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



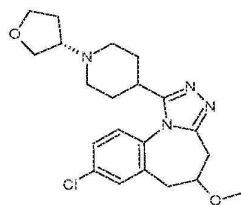
[2477]

[2478] 표제 화합물을 실시예 117에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 1,4-디브로모부탄으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 464.2 (M+H)⁺.

[2479] 실시예 175

[2480] 8-클로로-5-메톡시-1-{1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일}-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로

[4,3-a][1]벤즈아제핀

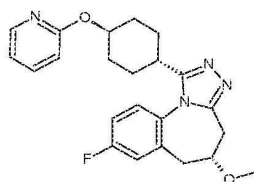


[2481]

[2482] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드(중간체 109의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺.

[2483] 실시예 176

[2484] **(5R)-8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**

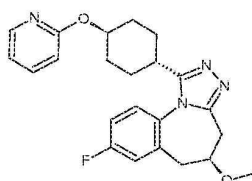


[2485]

[2486] 및

[2487] 실시예 177

[2488] **(5S)-8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**

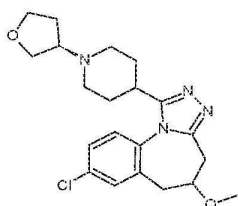


[2489]

[2490] 표제 화합물을 라세믹 8-플루오로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 134) by 키랄 분취용 HPLC(CHIRALPAK IG 분취용 20 μ m 정지상; 5x30cm; F=50mL/분; 용리액: 3차-부틸 메틸 에테르 : 디클로로메탄 : 에탄올 = 92:3:5; 등용매; t=25℃)로부터 수득하였다. 제1 용리 화합물(Tr 17.3분)의 광학 회전은 $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ (c=0.1; 메탄올)이었으며, 제2 용리 화합물(Tr 21.7분)의 광학 회전은 $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (c=0.1; 메탄올)이었다. 화합물의 절대 배열은 결정되지 않았다.

[2491] 실시예 178

[2492] **8-클로로-5-메톡시-1-{1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일}-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**

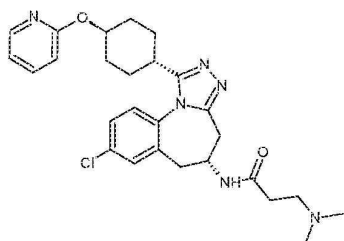


[2493]

[2494] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(단계 d) of 중간체 103) 및 1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드(중간체 110의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺.

[2495] 실시예 179

[2496] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-N,N'-디메틸-β-알라닌아미드

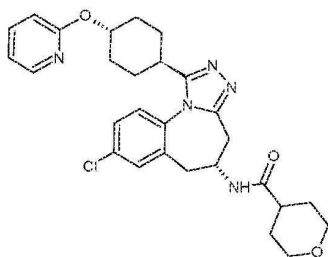


[2497]

[2498] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 3-(디메틸아미노)프로판산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 509.2 (M+H)⁺.

[2499] 실시예 180

[2500] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드

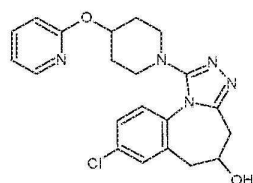


[2501]

[2502] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 522.2 (M+H)⁺.

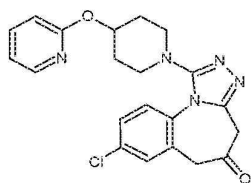
[2503] 실시예 181

[2504] 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올



[2505]

[2506] a) 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[2507]

[2508]

표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 157)으로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[2509]

b) 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올

[2510]

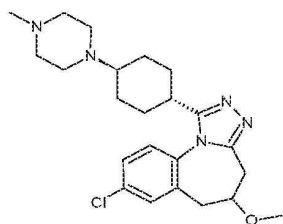
표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 181의 단계 a))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 412.2 (M+H)⁺.

[2511]

실시예 182

[2512]

8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2513]

[2514]

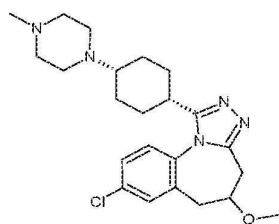
및

[2515]

실시예 183

[2516]

8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2517]

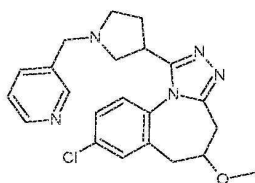
[2518]

표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)), 및 시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 113) 및 트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 114)의 혼합물로부터 제조하였다. 시스- 및 트랜스-이성질체를 분취용 HPLC(1.5 μm 정지상을 갖는 Lux Amylose; 150x21.2 mm; F = 22mL/분; 용리액: A: 물+0.1% TFA, B: 아세토니트릴+0.1% TFA, 구배: B% 10 → 90; t=40℃)에 의해 분리하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 제1 분획(채류 시간: 6.6분)은 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 182)이었으며, 제2 분획(채류 시간: 8.6분)은 8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀(실시예 183)이었다. MS (ESI) m/z 430.2 (M+H)⁺.

[2519]

실시예 184

[2520] 8-클로로-5-메톡시-1-[1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

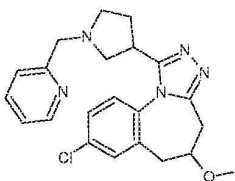


[2521]

[2522] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 115의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 410.2 (M+H)⁺.

[2523] 실시예 185

[2524] 8-클로로-5-메톡시-1-[1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

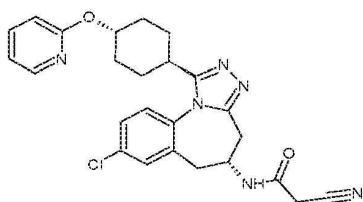


[2525]

[2526] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 116의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 410.2 (M+H)⁺.

[2527] 실시예 186

[2528] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2-시아노아세트아미드

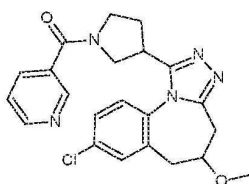


[2529]

[2530] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 시아노아세트산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺.

[2531] 실시예 187

[2532] [3-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피롤리딘-1-일](피리딘-3-일)메타논

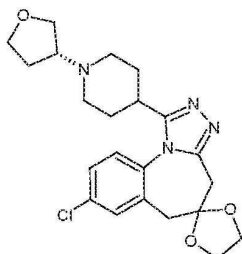


[2533]

[2534] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 1-(피리딘-3-일카르보닐)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 117의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺.

[2535] 실시예 188

[2536] 8'-클로로-1'-[1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

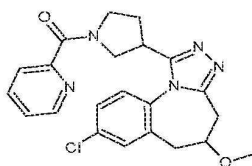


[2537]

[2538] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피페리딘-4-카르보하이드라지드(중간체 110의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 431.2 (M+H)⁺.

[2539] 실시예 189

[2540] [3-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)피롤리딘-1-일](피리딘-2-일)메타논

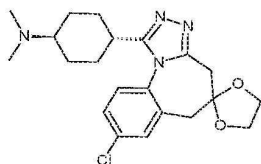


[2541]

[2542] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 1-(피리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 118의 단계 d))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺.

[2543] 실시예 190

[2544] 트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-N,N-디메틸사이클로헥산아민



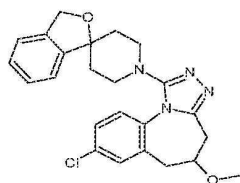
[2545]

[2546] 아르곤 하에서 100 mg(0.69 mmol)의 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53), 10 mL의 디클로로메탄 및 218 mg(1.58 mmol)의 K₂CO₃의 혼합물에 117 mg(0.788 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔부를 20 mL의 아세트니트릴에 용해하였다. 39 μ l(0.51 mmol)의 트리플루오로아세트산 및 87.6 mg(0.47 mmol)의 트랜스-4-(디메틸아미노)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 80)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 농축 후에, 잔부를 디클로로메탄에 용해하고, 5% HCl 용액으로 세척하였다. 유기상을 폐기하였다. 산성 수상의 pH를 Na₂CO₃ 포화용액의 첨가에 의해 8까지 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디

클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 180:10:1을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 56 mg(35%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺.

[2547] 실시예 191

[2548] 8-클로로-5-메톡시-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

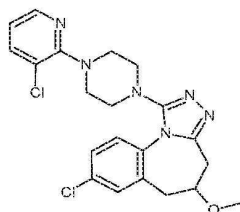


[2549]

[2550] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 172)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 437.2 (M+H)⁺.

[2551] 실시예 192

[2552] 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

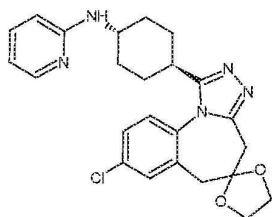


[2553]

[2554] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 173)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺.

[2555] 실시예 193

[2556] N-[트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)사이클로헥실]피리딘-2-아민

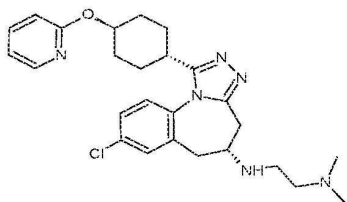


[2557]

[2558] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-(피리딘-2-일아미노)사이클로헥산-카르보하이드라지드(중간체 135의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 452.2 (M+H)⁺.

[2559] 실시예 194

[2560] N'-{(5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}-N,N-디메틸에탄-1,2-디아민



[2561]

[2562]

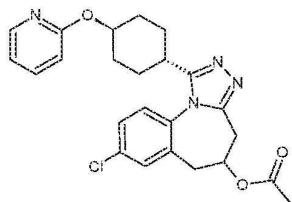
100 mg(0.24 mmol)의 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8), 15 mL의 에탄올, 14 μ l(0.24 mmol)의 아세트산, 30 mg(0.24 mmol)의 2-(디메틸아미노)아세트알데하이드 하이드로클로라이드 및 46 mg(0.73 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 NaHCO₃ 포화용액에 용해하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 95:5:0.1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 39 mg(33%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 481.3 (M+H)⁺.

[2563]

실시예 195

[2564]

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 아세테이트



[2565]

[2566]

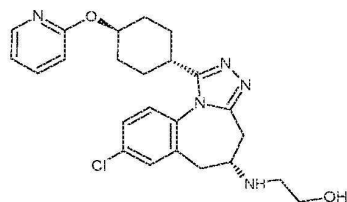
100 mg(0.24 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55), 10 mL의 디클로로메탄, 23 μ l(0.24 mmol)의 아세트산 언하이드라이드 및 34 μ l(0.24 mmol)의 TEA의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이후에 23 μ l(0.24 mmol)의 아세트산 언하이드라이드 및 34 μ l(0.24 mmol)의 TEA를 첨가하고, 실온에서 추가 24시간 동안 계속 교반하였다. 이후에 23 μ l(0.24 mmol)의 아세트산 언하이드라이드 및 34 μ l(0.24 mmol)의 TEA를 첨가하고, 실온에서 추가 24시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 9:1:0.1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 47 mg(43%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 453.2 (M+H)⁺.

[2567]

실시예 196

[2568]

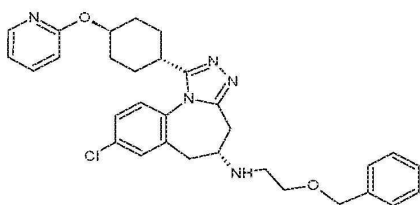
2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일}아미노)에탄올



[2569]

[2570]

a) (5R)-N-[2-(벤질옥시)에틸]-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2571]

[2572]

표제 화합물을 실시예 194에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 벤질옥시아세트알데하이드로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 544.3 (M+H)⁺.

[2573]

b) 2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)에탄올

[2574]

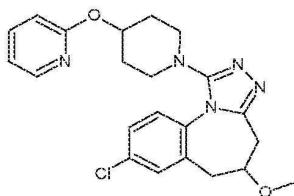
144 mg(0.26 mmol)의 (5R)-N-[2-(벤질옥시)에틸]-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 196의 단계 a)) 및 30 mL의 6N HCl 용액의 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 혼합물의 pH를 Na₂CO₃ 포화용액의 첨가에 의해 7까지 조정하였다. 이에 따라 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 클로로포름으로 결정화하여 53 mg(44%)의 표제 화합물을 수득하였다. 모액을 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 95:5를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 59 mg(49%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 454.2 (M+H)⁺.

[2575]

실시예 197

[2576]

8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일옥시)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2577]

[2578]

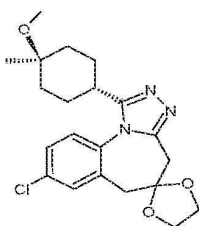
표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 181)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 426.2 (M+H)⁺.

[2579]

실시예 198

[2580]

8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2581]

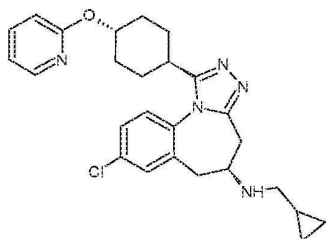
[2582]

아르곤 하에서, 100 mg(0.39 mmol)의 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 10 mL의 디클로로메탄의 혼합물에 3 μ l(0.04 mmol)의 트리플루오로아세트산 및 70 mg(0.47 mmol)의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 147 mg(0.79 mmol)의 시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드 및 트랜스-4-메톡

시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 119)의 21:79 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 농축 후에, 잔부를 20 mL의 1,4-디옥산에 용해하고, 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 180:10:1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 82 mg(52%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 404.1 (M+H)⁺.

[2583] 실시예 199

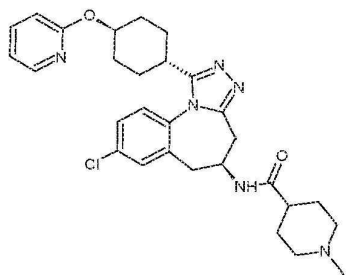
[2584] (5S)-8-클로로-N-(사이클로프로필메틸)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2585] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 사이클로프로판카르복스알데하이드로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 464.2 (M+H)⁺.

[2587] 실시예 200

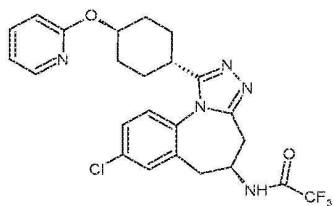
[2588] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드



[2589] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 1-메틸피페리딘 4-카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 535.5 (M+H)⁺.

[2591] 실시예 201

[2592] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

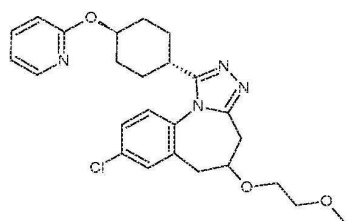


[2593] 82 mg(0.2 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7), 5 mL의 디클로로메탄, 73 μ L(0.4 mmol)의 DIPEA 및 55 μ L(0.4 mmol)의 트리플루오로아세트산 언하이드라이드의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 73 μ L(0.4 mmol)의 DIPEA 및 55 μ L(0.4 mmol)의 트리플루오로아세트산 언하이드라이드를 첨가하고, 3시간 동안 계속

교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, NaHCO_3 포화용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 100 mg(99%)의 표제 화합물을 수득하였다. $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ ($c=0.1$; 메탄올); MS (ESI) m/z 506.2 $(M+H)^+$.

[2595] 실시예 202

[2596] 8-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

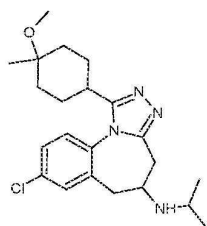


[2597]

[2598] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 2-브로모에틸 메틸 에테르로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 469.4 $(M+H)^+$.

[2599] 실시예 203

[2600] 8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2601]

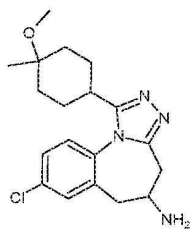
[2602] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트



[2603]

[2604] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-클로로-2-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 4) 및 시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드 및 트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 119)의 21:79 혼합물로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 461.4 $(M+H)^+$.

[2605] b) 8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2606]

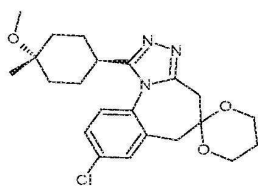
[2607] 표제 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 203의 단계 a))로부터 제조하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[2608] c) 8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2609] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 203의 단계 b))으로부터 제조하였으며, 이는 시스- 및 트랜스-이성질체의 8:92 혼합물이었다. MS (ESI) m/z 403.2 (M+H)⁺.

[2610] 실시예 204

[2611] 8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

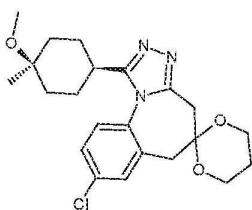


[2612]

[2613] 및

[2614] 실시예 205

[2615] 8'-클로로-1'-(시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

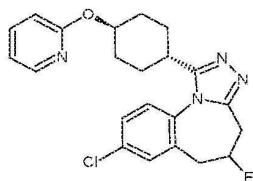


[2616]

[2617] 표제 화합물을 실시예 198에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥산]-2(3H)-온(중간체 98) 및 시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드 및 트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 119)의 21:79 혼합물로부터 제조하였다. 시스- 및 트랜스-이성질체를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 180:10:1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. ¹HNMR 분광법에 따르면, 제1 분획은 8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 204)이었으며, 제2 분획은 8'-클로로-1'-(시스-4-메톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥산-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 205)이었다. MS (ESI) m/z 418.2 (M+H)⁺.

[2618] 실시예 206

[2619] 8-클로로-5-플루오로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

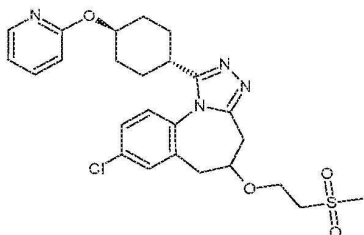


[2620]

[2621] 알르곤 하에서, 10 mL의 디클로로메탄 중 170 mg(0.41 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55)의 교반된 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 5 mL의 디클로로메탄 중 147 mg(0.91 mmol)의 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간에 걸쳐 실온까지 가온시키고, 이후에 NaHCO₃ 포화용액으로 희석하고, 상들을 분리하고, 수상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 아세토니트릴 및 0.1% TFA 함유 물 = 35:65를 사용하여 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 15 mg(9%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 413.1 (M+H)⁺.

[2622] 실시예 207

[2623] 8-클로로-5-[2-(메틸설포닐)에톡시]-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

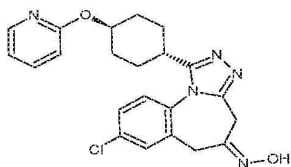


[2624]

[2625] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 1-브로모-2-(메틸설포닐)에탄으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 517.1 (M+H)⁺.

[2626] 실시예 208

[2627] 8-클로로-N-하이드록시-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-이딘



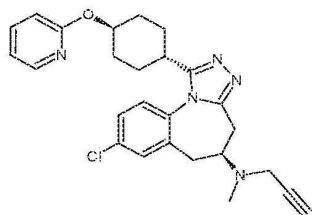
[2628]

[2629] 100 mg(0.245 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 54), 5 mL의 피리딘, 5 mL의 메탄올 및 17 mg(0.245 mmol)의 하이드록실아민 하이드로클로라이드의 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 이후에, 농축하였다. 잔부를 디클로로메탄에 용해하고, 5% 시트르산 용액 및 물로 세척하고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올:암모늄 하이드록사이드 용액 = 180:10:1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 34 mg(33%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 424.1 (M+H)⁺.

[2630] 실시예 209

[2631] (5S)-8-클로로-N-메틸-N-(프로프-2-인-1-일)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-

[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

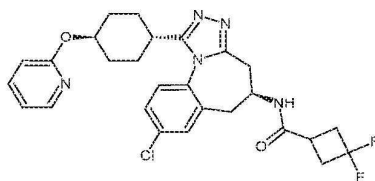


[2632]

[2633] 43 mg(0.1 mmol)의 (5S)-8-클로로-N-메틸-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 78), 5 mL의 아세톤, 20 μ l(0.13 mmol)의 톨루엔 중 80% 프로파르길 브로마이드 용액 및 42 mg(0.13 mmol)의 세슘 카르보네이트의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 20 μ l(0.13 mmol)의 톨루엔 중 80% 프로파르길 브로마이드 용액 및 42 mg(0.13 mmol)의 세슘 카르보네이트를 첨가하고, 20시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하고, 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 30 mg(64%)의 표제 화합물을 수득하였다. $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 462.1 (M+H)⁺.

[2634] 실시예 210

[2635] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3,3-디플루오로사이클로부탄카르복사미드

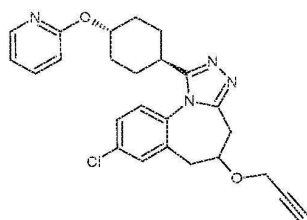


[2636]

[2637] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 3,3-디플루오로사이클로부탄카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 528.2 (M+H)⁺.

[2638] 실시예 211

[2639] 8-클로로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

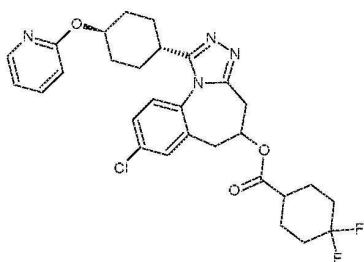


[2640]

[2641] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 톨루엔 중 80% 프로파르길 브로마이드 용액으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 449.2 (M+H)⁺.

[2642] 실시예 212

[2643] 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실레이트



[2644]

[2645]

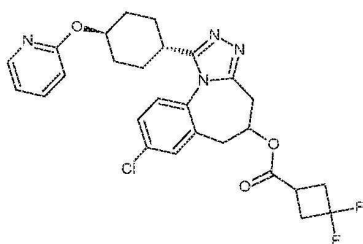
아르곤 하에서, 80 mg(0.19 mmol)의 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55), 15 mL의 디클로로메탄, 35 mg(0.21 mmol)의 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실산, 44 mg(0.21 mmol)의 N,N'-디사이클로헥실카르보다이미드 및 2.4 mg(0.02 mmol)의 4-(디메틸아미노)피리딘의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 물, 10% NaHCO₃ 용액 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올= 95:5를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 66 mg(61%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 557.2 (M+H)⁺.

[2646]

실시예 213

[2647]

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 3,3-디플루오로사이클로부탄카르복실레이트



[2648]

[2649]

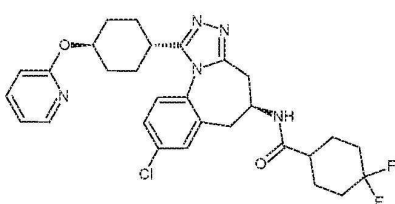
표제 화합물을 실시예 212에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 3,3-디플루오로사이클로부탄 카르복실산으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 529.2 (M+H)⁺.

[2650]

실시예 214

[2651]

N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4,4-디플루오로사이클로헥산카르복사미드



[2652]

[2653]

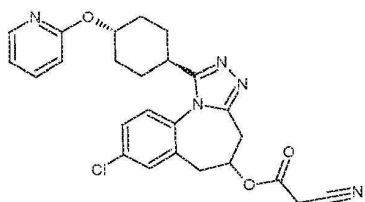
표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실산으로부터 제조하였다. [α]_D²⁰ = -34° (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 556.2 (M+H)⁺.

[2654]

실시예 215

[2655]

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 시아노아세테이트



[2656]

[2657]

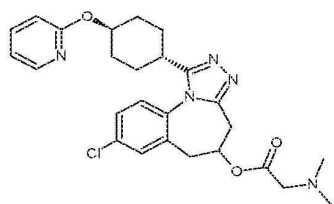
표제 화합물을 실시예 212에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 시아노아세트산으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 478.1 (M+H)⁺.

[2658]

실시예 216

[2659]

8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일 N,N-디메틸글리시네이트



[2660]

[2661]

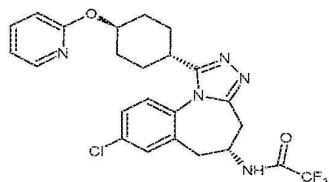
표제 화합물을 실시예 212에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-올(실시예 55) 및 N,N-디메틸글리신으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 496.2 (M+H)⁺.

[2662]

실시예 217

[2663]

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드



[2664]

[2665]

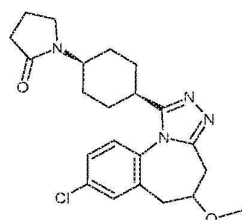
표제 화합물을 실시예 201에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8)으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 506.1 (M+H)⁺.

[2666]

실시예 218

[2667]

1-[시스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온

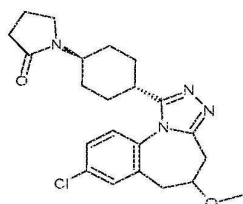


[2668]

[2669] 및

[2670] 실시예 219

[2671] 1-[트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온

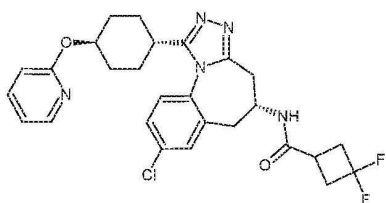


[2672]

[2673] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d) 및 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 120)로부터 제조하였다. 시스- 및 트랜스-이성질체를 분취용 HPLC(5 μ m 정지상을 갖는 Kinetex EVO C18; 150x21.2 mm; F = 20mL/분; 용리액: A: 물+0.1% TFA, B: 아세토니트릴+0.1% TFA, 구배: B% 0.6 $\rightarrow$ 35; t=40°C)에 의해 분리하였다. ^1H NMR 분광법에 따르면, 제1 분획(채류 시간: 18.5분)은 1-[시스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온(실시예 218)이었으며, 제2 분획(채류 시간: 19.2분)은 1-[트랜스-4-(8-클로로-5-메톡시-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-1-일)사이클로헥실]피롤리딘-2-온(실시예 219)이었다. MS (ESI) m/z 415.2 (M+H) $^+$.

[2674] 실시예 220

[2675] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3,3-디플루오로사이클로부탄카르복사미드

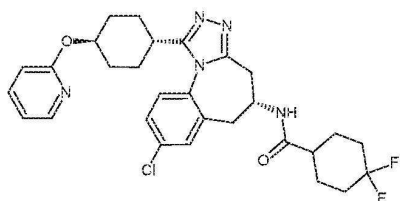


[2676]

[2677] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 3,3-디플루오로사이클로부탄카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 528.2 (M+H) $^+$.

[2678] 실시예 221

[2679] N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-4,4-디플루오로사이클로헥산카르복사미드

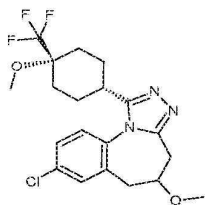


[2680]

[2681] 표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 556.2 (M+H) $^+$.

[2682] 실시예 222

[2683] 8-클로로-5-메톡시-1-[시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

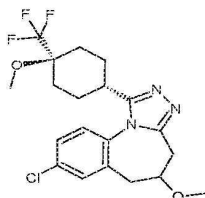


[2684]

[2685] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 123)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 430.2 (M+H)⁺.

[2686] 실시예 223

[2687] 8-클로로-5-메톡시-1-[트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

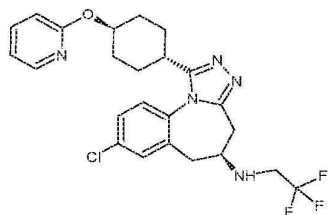


[2688]

[2689] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 124)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 430.2 (M+H)⁺.

[2690] 실시예 224

[2691] (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

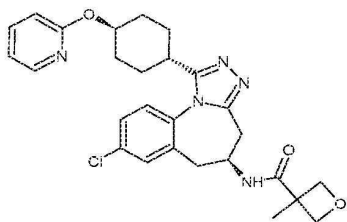


[2692]

[2693] 82 mg(0.2 mmol)의 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7), 10 mL의 디클로로메탄, 190 μ l(1.32 mmol)의 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 및 230 μ l(1.32 mmol)의 DIPEA의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이후에 190 μ l(1.32 mmol)의 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 및 230 μ l(1.32 mmol)의 DIPEA를 첨가하고, 40°C에서 80시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물을 잔부에 첨가하였다. 침전된 고체 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 9:1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 8 mg(8%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 492.2 (M+H)⁺.

[2694] 실시예 225

[2695] N-((5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드



[2696]

[2697]

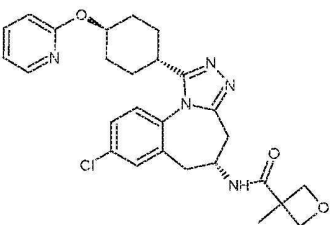
표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5S)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 7) 및 3-메틸옥세탄-3-카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 508.3 (M+H)⁺.

[2698]

실시예 226

[2699]

N-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드



[2700]

[2701]

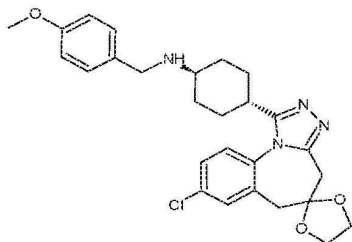
표제 화합물을 실시예 10의 단계 a)에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 3-메틸옥세탄-3-카르복실산으로부터 제조하였다. $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ (c=0.1; 메탄올); MS (ESI) m/z 508.2 (M+H)⁺.

[2702]

실시예 227

[2703]

트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)사이클로헥산아민



[2704]

[2705]

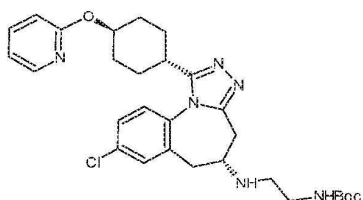
표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-[(4-메톡시벤질)아미노]-사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 125)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 495.2 (M+H)⁺.

[2706]

실시예 228

[2707]

3차-부틸 [2-((5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일)아미노)에틸]카르바메이트



[2708]

[2709]

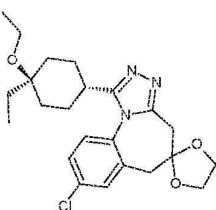
표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 (5R)-8-클로로-1-[트랜스-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥실]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 8) 및 3차-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 432.2 (M+H)⁺.

[2710]

실시예 229

[2711]

8'-클로로-1'-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2712]

[2713]

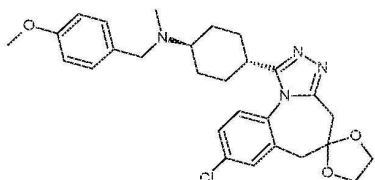
표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥산-카르보하이드라지드(중간체 126의 단계 c))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 432.2 (M+H)⁺.

[2714]

실시예 230

[2715]

트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸사이클로헥산아민



[2716]

[2717]

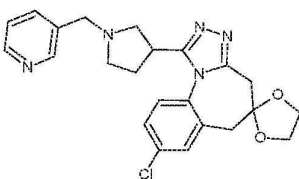
표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 트랜스-4-(8'-클로로-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]-1'-일)-N-(4-메톡시벤질)-사이클로헥산아민(실시예 227)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 509.2 (M+H)⁺.

[2718]

실시예 231

[2719]

8'-클로로-1'-[1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2720]

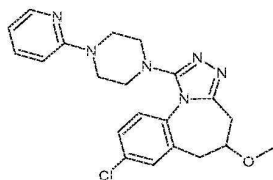
[2721]

표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 115의 단계 b))로부터

터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.2 (M+H)⁺.

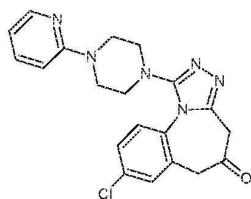
[2722] 실시예 232

[2723] 8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2724]

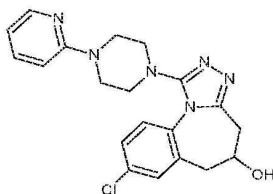
[2725] a) 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온



[2726]

[2727] 표제 화합물을 실시예 48에 기술된 방법에 따라 8'-클로로-1'-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀](실시예 171)으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 395.1 (M+H)⁺.

[2728] b) 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-온



[2729]

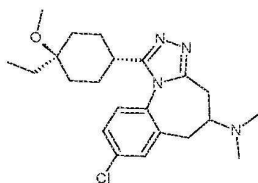
[2730] 표제 화합물을 실시예 49에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5(6H)-온(실시예 232의 단계 a))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 397.2 (M+H)⁺.

[2731] c) 8-클로로-5-메톡시-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀

[2732] 표제 화합물을 실시예 50에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-온(실시예 232의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 411.3 (M+H)⁺.

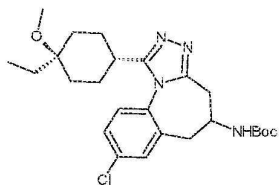
[2733] 실시예 233

[2734] 8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2735]

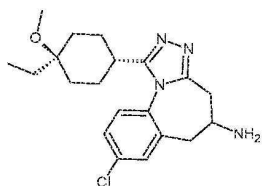
[2736] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트



[2737]

[2738] 표제 화합물을 실시예 5의 방법 B에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 5) 및 4-에틸-4-메톡시사이클로헥산-카르보하이드라지드(중간체 127의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 475.3 (M+H)⁺.

[2739] b) 8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2740]

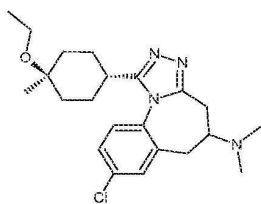
[2741] 표제 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 233의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 375.1 (M+H)⁺.

[2742] c) 8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2743] 표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 233의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 403.3 (M+H)⁺.

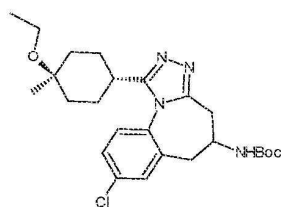
[2744] 실시예 234

[2745] 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2746]

[2747] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트



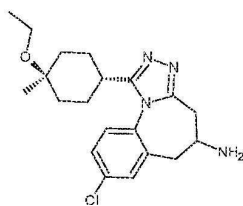
[2748]

[2749]

표제 화합물을 실시예 5의 방법 B에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 5) 및 트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥산-카르보하이드라지드(중간체 128의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 475.3 (M+H)⁺.

[2750]

b) 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2751]

[2752]

표제 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 234의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 375.2 (M+H)⁺.

[2753]

c) 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2754]

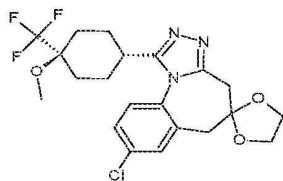
표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 234의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 403.3 (M+H)⁺.

[2755]

실시예 235

[2756]

8'-클로로-1'-[트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2757]

[2758]

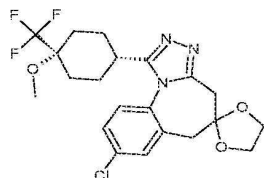
표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 124)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 458.2 (M+H)⁺.

[2759]

실시예 236

[2760]

8'-클로로-1'-[시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

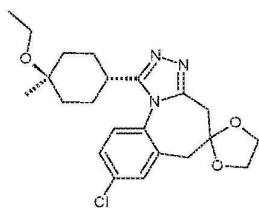


[2761]

[2762] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-(1,3)디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 시스-4-메톡시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 123)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 458.2 (M+H)⁺.

[2763] 실시예 237

[2764] 8'-클로로-1'-(트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-(1,2,4)트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

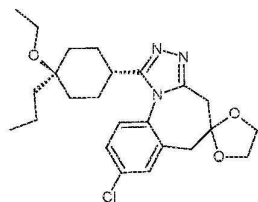


[2765]

[2766] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-(1,3)디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 트랜스-4-에톡시-4-메틸사이클로헥산-카르보하이드라지드(중간체 128의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 418.2 (M+H)⁺.

[2767] 실시예 238

[2768] 8'-클로로-1'-(트랜스-4-에톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-(1,2,4)트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

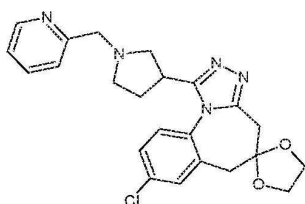


[2769]

[2770] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-(1,3)디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 4-에톡시-4-프로필-사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 129의 단계 d))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 446.3 (M+H)⁺.

[2771] 실시예 239

[2772] 8'-클로로-1'-[1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-(1,2,4)트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



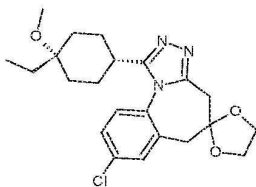
[2773]

[2774] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-(1,3)디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 116의 단계 b))로부터

터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.3 (M+H)⁺.

실시예 240

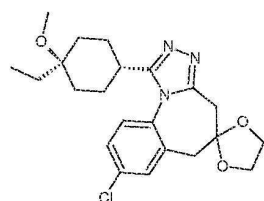
8'-클로로-1'-(시스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



및

실시예 241

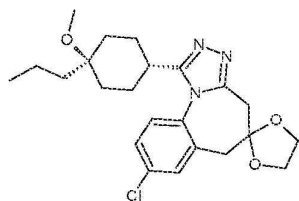
8'-클로로-1'-(트랜스-4-에틸-4-메톡시사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온 (중간체 53) 및 4-에틸-4-메톡시사이클로헥산-카르보하이드라지드 (중간체 127의 단계 b))로부터 제조하였다. 시스 및 트랜스 이성질체를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 9:1을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. MS (ESI) m/z 418.2 (M+H)⁺.

실시예 242

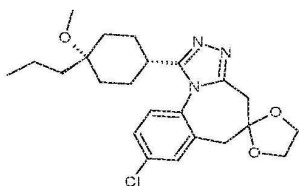
8'-클로로-1'-(트랜스-4-메톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



및

실시예 243

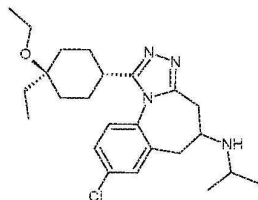
8'-클로로-1'-(시스-4-메톡시-4-프로필사이클로헥실)-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



[2790] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 4-메톡시-4-프로필-사이클로헥산카르보하이드라지드(중간체 130의 단계 b))로부터 제조하였다. 시스 및 트랜스 이성질체를 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 = 95:5를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. MS (ESI) m/z 432.2 (M+H)⁺.

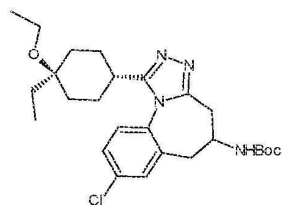
[2791] 실시예 244

[2792] 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2793]

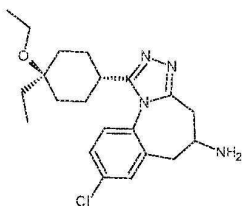
[2794] a) 3차-부틸 [8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트



[2795]

[2796] 표제 화합물을 실시예 6의 방법 B에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 (7-클로로-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤즈아제핀-4-일)카르바메이트(중간체 5) 및 트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥산-카르보하이드라지드(중간체 126의 단계 c))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 489.3 (M+H)⁺.

[2797] b) 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민



[2798]

[2799] 표제 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라 3차-부틸 [8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-일]카르바메이트(실시예 244의 단계 a))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 389.3 (M+H)⁺.

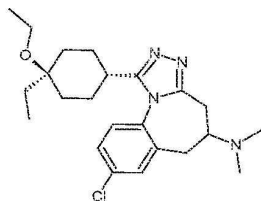
[2800] c) 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-N-(프로판-2-일)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민

[2801] 표제 화합물을 실시예 24에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 244의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 431.3 (M+H)⁺.

[2802] 실시예 245

[2803] 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-N,N-디메틸-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a)[1]벤즈아제핀-5-아민

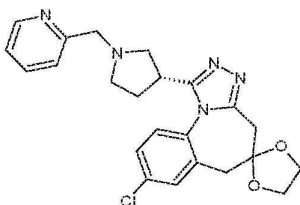


[2804]

[2805] 표제 화합물을 실시예 101에 기술된 방법에 따라 8-클로로-1-(트랜스-4-에톡시-4-에틸사이클로헥실)-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀-5-아민(실시예 244의 단계 b))으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 417.3 (M+H)⁺.

[2806] 실시예 246

[2807] **8'-클로로-1'-[(3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5']-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**

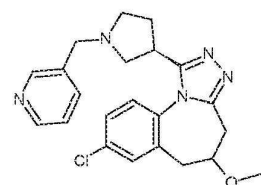


[2808]

[2809] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스포로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 131의 단계 b))로부터 제조하다. MS (ESI) m/z 438.1 (M+H)⁺.

[2810] 실시예 247

[2811] **8-클로로-5-메톡시-1-[(3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**

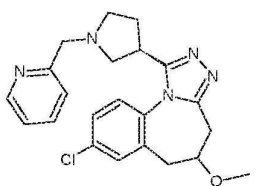


[2812]

[2813] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 (3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 133의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 410.1 (M+H)⁺.

[2814] 실시예 248

[2815] **8-클로로-5-메톡시-1-[(3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀**



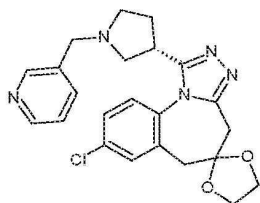
[2816]

[2817] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-

2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 (3R)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 131의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 410.2 (M+H)⁺.

실시예 249

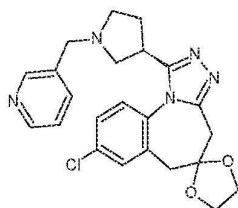
8'-클로로-1'-[(3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 134의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.1 (M+H)⁺.

실시예 250

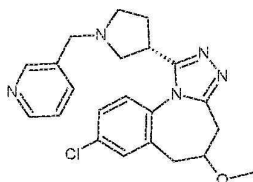
8'-클로로-1'-[(3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]



표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (3R)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 133의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.1 (M+H)⁺.

실시예 251

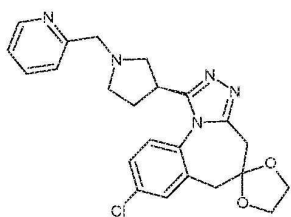
8-클로로-5-메톡시-1'-[(3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 (3S)-1-(피리딘-3-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 134의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 410.1 (M+H)⁺.

실시예 252

8'-클로로-1'-[(3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-4'H,6'H-스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀]

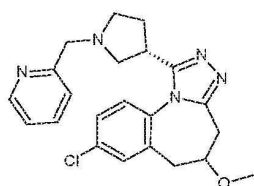


[2832]

[2833] 표제 화합물을 실시예 190에 기술된 방법에 따라 7-클로로-1,5-디하이드로스피로[1-벤즈아제핀-4,2'-[1,3]디옥솔란]-2(3H)-온(중간체 53) 및 (3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 132의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 438.1 (M+H)⁺.

[2834] 실시예 253

[2835] 8-클로로-5-메톡시-1-[(3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일]-5,6-디하이드로-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1]벤즈아제핀



[2836]

[2837] 표제 화합물을 실시예 108에 기술된 방법에 따라 7-클로로-4-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1-벤즈아제핀-2-온(중간체 103의 단계 d)) 및 (3S)-1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-카르보하이드라지드(중간체 132의 단계 b))로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 410.1 (M+H)⁺.

[2838] 하기 제형에는 본 발명의 예시적인 약제 조성물을 예시한 것이다. 그러나, 본 발명은 하기 약제 조성물로 제한되지 않는다.

[2839] A) 고체 경구 투약 형태

[2840] I. 정제

[2841]	활성 물질(들)	0.01 내지 90%
[2842]	충전제	1 내지 99.9%
[2843]	결합제	0 내지 20%
[2844]	붕해제	0 내지 20%
[2845]	윤활제	0 내지 10%
[2846]	다른 특정 부형제(들)	0 내지 50%

[2847] II. 경구분산 가능한 필름

[2848]	활성 물질(들)	0.01 내지 90%
[2849]	필름 형성제	1 내지 99.9%
[2850]	가소제	0 내지 40%
[2851]	다른 특정 부형제(들)	0 내지 50%

[2852] B) 액체 경구 투약 형태

[2853] III. 경구 현탁액

[2854]	활성 물질(들)	0.01 내지 50%
[2855]	액체 비히클	10 내지 99.9%

[2856]	습윤화제	0 내지 50%
[2857]	증점제	0 내지 50%
[2858]	완충제	정량까지 충분히(q.s.)
[2859]	삼투압제	0 내지 50%
[2860]	보존제	q.s.
[2861]	IV. 시럽	
[2862]	활성 물질(들)	0.01 내지 50%
[2863]	용매	10 내지 99.9%
[2864]	당 성분	1 내지 20%
[2865]	착향제	0 내지 10%
[2866]	C) 비경구 투약 형태	
[2867]	V. 정맥 주사	
[2868]	활성 물질(들)	0.01 내지 50%
[2869]	용매	10 내지 99.9%
[2870]	보조용매	0 내지 99.9%
[2871]	삼투압제	0 내지 50%
[2872]	완충제	q.s.
[2873]	D) 다른 투약 형태	
[2874]	VI. 좌제	
[2875]	활성 물질(들)	0.01 내지 50%
[2876]	좌제 베이스	1 내지 99.9%
[2877]	표면활성제	0 내지 20%
[2878]	윤활제	0 내지 20%
[2879]	보존제	q.s.
[2880]	VII. 안약	
[2881]	활성 물질(들)	0.01 내지 50%
[2882]	물	0 내지 99.9%
[2883]	용매	0 내지 99.9%
[2884]	삼투압제	0 내지 20%
[2885]	점도 향상제	0 내지 20%
[2886]	완충제	q.s.
[2887]	보존제	q.s.
[2888]		
[2889]		