



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0123631
(43) 공개일자 2017년11월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7024799
(22) 출원일자(국제) 2016년03월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/054487
(87) 국제공개번호 WO 2016/142250
국제공개일자 2016년09월15일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2015/073775 2015년03월06일 중국(CN)
PCT/CN2015/096404 2015년12월04일 중국(CN)
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124
- (72) 발명자
호베스 자비네
독일 82392 하바흐 슬로쓰베르크스트라쎄 6
왕 리사
스위스 4125 리헨 레벤스트라쎄 10
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인

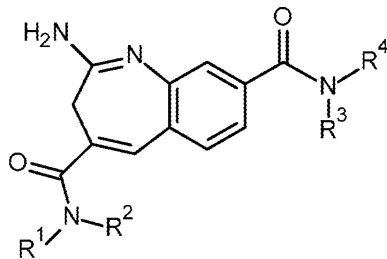
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 벤즈아제핀 다이카복스아미드 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 벤즈아제핀 다이카복스아미드 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 이들 화합물은 TLR 작용제이고, 따라서 암, 자가면역 질환, 염증, 패혈증, 알레르기, 천식, 이식 거부, 이식편대숙주병, 면역결핍증, 및 감염병과 같은 질병의 치료용 약제로서 유용할 수 있다:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹ 내지 R⁴는 발명의 내용 및 청구범위에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07D 223/16 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

C07D 417/12 (2013.01)

(72) 발명자

윤 홍익

중국 201203 상하이 장지앙 차일룬 로드 빌딩 5
번 720

장 웨이싱

중국 201203 상하이 장지앙 차일룬 로드 빌딩 5
번 720

주 웨이

중국 201203 상하이 장지앙 차일룬 로드 빌딩 5
번 720

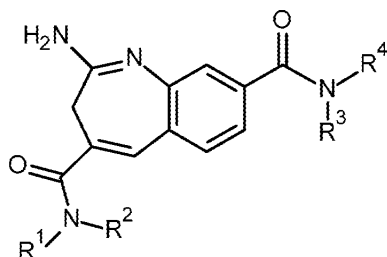
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1 은 C_{3-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고;

R^2 는 C_{1-7} -알킬, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, C_{2-7} -알켄일, C_{3-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-7} -알킬, 및 페닐이 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환된 페닐- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

R^3 은 수소이고;

R^4 는, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐, 헤테로사이클릴카본일, 및 페닐이 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환된 페닐- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐, 및

N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐, 헤테로사이클릴카본일, 및 페닐이 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환된 페닐- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 방향족 고리인 헤테로아릴

로 이루어진 군에서 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-7} -알킬인 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 이 프로필 또는 부틸인 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 C_{1-7} -알킬, C_{3-7} -알킨일, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-7} -알킬 및 하이드록시- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 C_{1-7} -알킬인 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐, 헤테로사이클릴카본일, 및 페닐이 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환된 페닐- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-7} -알킬, 할로젠, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 및 페닐이 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환된 페닐- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리다진일 및 피리미딘일로 이루어진 군에서 선택된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리가 피리딘인 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질 옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐, 헤테로사이클릴카본일, 및 페닐이 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환된 페닐- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐인 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 5 항 및 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로 사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐인 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 5 항, 제 10 항 및 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로 사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1개의 기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

R^1 이 C_{3-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고;

R^2 가 C_{1-7} -알킬, C_{2-7} -알켄일, C_{3-7} -알킨일, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 할로젠- C_{1-7} -알킬 및 C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

R^3 이 수소이고;

R^4 가, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐, 및

N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 방향족 고리인 헤테로아릴

로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(3-피리딜)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-피리미딘-5-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(4-피리딜)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-페닐-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-[6-(아미노메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-[5-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-[6-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3-메틸설포닐페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-티아졸-5-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(4-클로로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-티아졸-2-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3-메틸이미다졸-4-일)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(4-플루오로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(m-톨릴)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[3-(피롤리딘-1-카본일)페닐]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[5-(피롤리딘-1-카본일)-3-피리딜]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(5-메틸-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3-플루오로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(5-플루오로-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(2-메틸-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(6-메틸-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3,5-다이메틸페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-[4-(아미노메틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-[4-(2-아미노에틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4-(3-하이드록시프로필)-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(o-톨릴)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(p-톨릴)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3-에틸페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3-메톡시페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- 2-아미노-N8-(3-클로로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;

2-아미노-N8-[5-(아미노메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-피리다진-4-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-(6-에톡시-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-(아미노메틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-(1-메틸피라졸-3-일)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-옥사졸-2-일-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4-(3-하이드록시프로필)-N4-프로필-N8-(3-피리딜)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-(5-메톡시-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-N4-프로프-2-인일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4,N4-다이부틸-N8-(m-톨릴)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-(아미노메틸)-5-메틸-페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-(5-에톡시-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(5-아미노헨톡시)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시메틸]페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(3-아미노프로프-1-인일)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]프로필]-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(3-아미노프로필)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-N4-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-[(E)-3-아미노프로프-1-엔일]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드; 및
 2-아미노-N4-(사이클로프로필메틸)-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드
 로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

2-아미노-N8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4-이소부틸-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4-[3-(3-아미노프로폭시)프로필]-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-(5-아미노헨틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[4-(5-아미노헨틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-(3-아미노프로필)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N4-[[4-(아미노메틸)페닐]메틸]-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[4-(3-아미노프로필)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
 2-아미노-N8-[4-(3-아미노프로필)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;

2-아미노-N8-[3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[3-(2-아미노에틸)-5-클로로-페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N4-부틸-N4-(2-하이드록시에틸)-N8-(m-톨릴)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(2-아미노에톡시)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 벤질-N-[[5-[[2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3H-1-벤즈아제핀-8-카보닐]아미노]-3-피리딜]메틸]카바메이트;
 2-아미노-N8-[5-[(E)-3-아미노프로프-1-엔일]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(2-페닐에틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-[2-[4-(아미노메틸)페닐]에틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(5-아미노헨틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(6-아미노헥실)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[6-(3-아미노프로필)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-(4-아미노부틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[6-(4-아미노부틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-[5-[(다이메틸아미노)메틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N4-(사이클로프로필메틸)-N8-(5-에톡시-3-피리딜)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 및
 2-아미노-N8-[5-(2-아미노에틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드

로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(3-피리딜)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-피리미딘-5-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(4-클로로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(m-톨릴)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(6-메틸-3-피리딜)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(3,5-다이메틸페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N4-(3-하이드록시프로필)-N8-(m-톨릴)-N4-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(p-톨릴)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(3-에틸페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(3-메톡시페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-N8-(3-클로로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;

2-아미노-*N*8-[5-(아미노메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-피리다진-4-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*8-(6-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*8-(5-메톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시메틸]페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-*N*4-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드; 및
 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드
 로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*4-이소부틸-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 2-아미노-*N*8-[3-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
 벤질-*N*-[[5-[[2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3*H*-1-벤즈아제핀-8-카본일]아미노]-3-피리딜]메틸]카바메이트;
 2-아미노-*N*8-[5-(2-페닐에틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드; 및
 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드
 로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

TLR 작용제로 매개될 수 있는 질병의 치료용 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 어쥬번트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

TLR 작용제로 매개될 수 있는 질병의 치료용, 특히 암, 자가면역 질환, 염증, 패혈증, 알레르기, 천식, 이식 거부, 이식편대숙주병, 면역결핍증, 및 감염병으로 이루어진 군에서 선택된 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

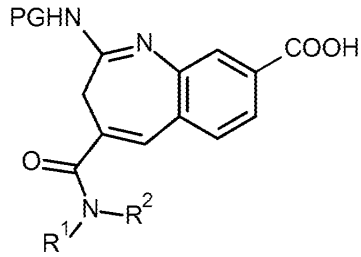
청구항 22

a) 하기 화학식 II의 화합물을 염기성 조건하에 커플링제의 존재하에 하기 화학식 III의 화합물과 커플링하고, 산성 조건하에 보호기(PG)를 제거하여 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계; 및

필요한 경우, 수득된 화합물을 약학적으로 허용되는 염으로 전환하는 단계

를 포함하는, 제 1 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

[화학식 II]

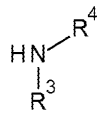


[상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 제 1 항에 정의된 바와 같고,

PG는 보호기이다]

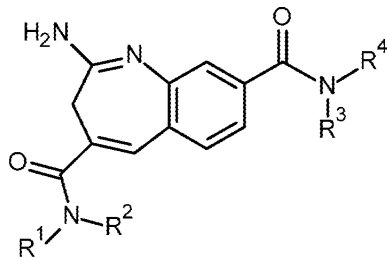
[화학식 III]



[상기 식에서,

R^3 및 R^4 는 제 1 항에 정의된 바와 같다]

[화학식 I]



[상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 제 1 항에 정의된 바와 같다].

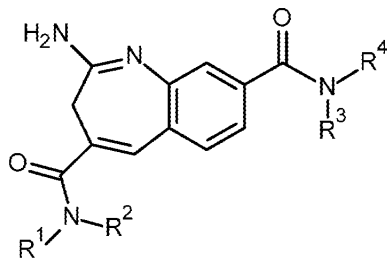
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약학 활성을 갖는 신규한 벤즈아제핀 다이카복스아미드 화합물, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 약제로서 이의 가능성에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 상기 식에서,

[0006] R¹ 내지 R⁴는 후술된 바와 같다.

[0007] 화합물은 TLR 작용제이다. 더욱 특히, 화합물은 TLR8 작용제이고, 암, 자가면역 질환, 염증, 패혈증, 알레르기, 천식, 이식 거부, 이식편대숙주병, 면역결핍증, 및 감염병의 치료 및 예방(예를 들면, 백신)에 유용할 수 있다.

배경 기술

[0008] 툴-유사 수용체(TLR)는 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, T 세포, B 세포, NK 세포 및 비만 세포와 같은 면역계 세포에서만 아니라 내피 세포, 상피 세포 및 심지어 종양 세포와 같은 다양한 비-면역 세포에서 발현되는 막-신장 수용체 계열이다(문헌[Kawai et al., Immunity, 2011, 34, 637-650], [Kawai et al., Nat. Immunol., 2010, 11, 373-384]). 박테리아 및 균류 성분을 인식하는 TLR은 세포 표면에서 발현되는 반면(즉, TLR1, 2, 4, 5 및 6), TLR3, 7, 8 및 9처럼 바이러스 또는 미생물 핵산을 인식하는 다른 TLR은 엔도리소좀/포식소체 구획에 위치되고(문헌[Hennessy et al. Nat. Rev. Drug Discovery 2010, 9, 293-307]) 주로 골수계 세포에 의해 발현되는 것으로 밝혀졌다. TLR 결합은 특이적 활성화 서열로 NF-κB 및 IRF-의존 경로의 활성화를 야기하고 특이적 TLR 및 세포 유형에 대하여 반응한다. TLR7은 주로 모든 수지상 세포 하위유형(DC 및 여기서 주로 pDC, 굽질 세포양 DC)에서 발현되고 IFNα 자극시 B 세포에서 유도될 수 있는 반면(문헌[Bekeredjian-ding et al. J. Immunology 2005, 174:4043-4050]), TLR8 발현은 오히려 단핵구, 대식세포 및 골수성 DC에 제한된다. MyD88을 통한 TLR8 신호화는 박테리아 단일 가닥 RNA, 소분자 작용제 및 최근에 발견된 microRNA로 활성화될 수 있다(문헌[Chen et al. RNA 2013, 19:737-739]). TLR8의 활성화는 IL-6, IL-12 및 TNF-α와 같은 다양한 전염증성 사이토카인의 생성뿐만 아니라 CD80, CD86, 및 케모카인 수용체와 같은 동시-자극 분자의 강화된 발현을 야기한다(문헌[Cros et al. Immunity 2010, 33:375-386]). 또한, TLR8 활성화는 1차 인간 단핵구에서 유형 I 인터페론(IFNβ)을 유도할 수 있다(문헌[Pang et al. BMC Immunology 2011, 12:55]).

[0009] TLR7 및 TLR8 수용체뿐만 아니라 백신 어쥬번트 또는 공액체로서 사용하기 위해 변형된 유사체를 위한 소분자 작용제는 많은 환자에서 동정되었다(즉, WO 1992/015582, WO 2007/024612, WO 2009/111337, WO 2010/093436, WO 2011/017611, WO 2011/068233, WO 2011/139348, WO 2012/066336, WO 2012/167081, WO 2013/033345, WO 2013/166110, 및 US 2013/202629). 임상 실험은 주로 TLR7 작용제에 대하여 행해졌지만, 아주 극소수의 임상 연구는 고도로 특이적인 TLR8 작용제를 사용하는 것에 초점을 맞췄다. 현재까지, 오직 FDA(미국 식품 의약국)-승인된 소분자 약물은 생식r1 혹은 표피상 기저 세포 암종 및 자외선 각화증의 치료를 위한 국소 마취제로서 TLR7 작용제 이미퀴모드(ALDARA: 상표)이다. 그러나 레시퀴모드와 유사한 초기 TLR7 작용제의 전신 적용은 치료 수준에서 전반적인 케모카인 자극시 관찰된 견딜 수 없는 심장 독성으로 인해 중단되었다(문헌[Hollidack, Drug Discovery Today, 2013, 1-4]). TLR8 작용제에 관한 지식은 덜 발전했고 대부분 레시퀴모드와 유사한 초기 혼합된 TLR7/8 작용제를 사용한 데이터로 제한되었다. 그러나, 레시퀴모드 작용제의 경우, TLR7의 자극 용량은 TLR8의 활성화와 비교하여 월등하므로, 레시퀴모드의 대부분의 효과는 TLR7 활성화의 효과에 의해 두드러진다. 더욱 최근에, VTX-2337과 같은 TLR8 특이적 화합물은 벤티알엑스 파마슈티칼스(VentiRX Pharmaceuticals)(즉, WO 2007/024612)에 의해 기재되었고, 처음으로 TLR7의 활성화 없이 TLR8의 특이적 역할을 동시에 분석하도록 하였다. 현재는 소분자 TLR8 작용제에 대하여, 구체적으로 개선된 효능 또는 선택성이 여전히 필요하다.

[0010] 본 발명은 암, 바람직하게는 고형 종양 및 림프종의 치료에 사용하기 위해, 특정한 피부 질환 또는 질병, 예컨대 아토피성 피부염의 치료, 감염병, 바람직하게는 바이러스 질환의 치료를 비롯한 다른 용도를 위해, 암 요법

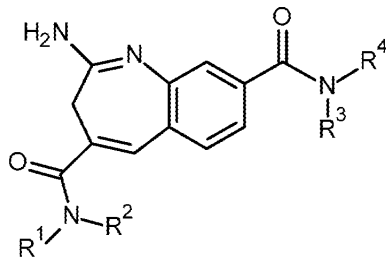
에 사용하기 위해, 또는 자가면역 질환의 치료에서 연속 자극에 의해 수용체를 탈감작화함으로써 배합된 백신에서 어췌번트로서 사용하기 위해 이러한 유형의 공지된 TLR8 작용제에 대하여 개선된 세포 효능을 갖는 벤즈아제핀에 관한 것이다.

- [0011] 특히, 이러한 신규한 화합물은 VTX-2337과 같은 공지된 TLR8 작용제와 비교하여 TLR8에서 개선된 세포 효능을 갖는다. 또한, 이러한 화합물은 TLR8에 대하여 매우 특이적이고, TLR7에 대하여 아주 적은 활성을 갖거나 심지어 활성이 없다. 따라서, 이들은 TLR8의 더욱 제한된 발현 패턴이 전신으로 투여될 때 덜 심각한 부작용을 야기하기 때문에 조합된 TLR7/8 작용제와 비교하여 유리한 특성을 갖는 것으로 기대된다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명은 하기 화학식 I의 벤즈아제핀-4-카복사미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

- [0013] [화학식 I]



- [0014]

- [0015] 상기 식에서,

- [0016] R^1 은 C_{3-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고;

- [0017] R^2 는 C_{1-7} -알킬, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, C_{2-7} -알켄일, C_{3-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-7} -알킬 및 페닐- C_{1-7} -알킬(이때 페닐은 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택되고;

- [0018] R^3 은 수소이고;

- [0019] R^4 는, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 헤테로사이클릴카본일 및 페닐- C_{1-7} -알킬(이때 페닐은 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환되는 페닐, 및

- [0020] N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 헤테로사이클릴카본일 및 페닐- C_{1-7} -알킬(이때, 페닐은 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 방향족 고리인 헤테로아릴이다.

- [0021] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명은 또한 전술된 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 어쥬번트를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0023] 본 발명의 추가의 양상은 TLR 작용제, 특히 TLR8 작용제로 매개될 수 있는 질병의 치료를 위한 치료 활성 물질로서 화학식 I의 화합물의 용도이다. 따라서, 본 발명은 예를 들면 암 및 자가면역 또는 감염병과 같이 TLR 작용제로 매개될 수 있는 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0024] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에게 통상적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다. 또한, 하기 정의는 예시를 위해 제시되고 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 의미 및 범주를 정의한다.
- [0025] 본원에 사용된 명명법은 달리 나타내지 않는 한, IUPAC 분류 명명법에 기초한다.
- [0026] 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 I의 화합물 및 이의 용매화물 또는 염(예를 들면, 약학적으로 허용되는 염)을 지칭한다.
- [0027] 용어 "치환기"는 모 분자 상에서 수소 원자를 대체하는 원자 또는 원자의 기를 나타낸다.
- [0028] 용어 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭하고, 플루오로, 클로로 및 브로모가 특히 바람직하다. 더욱 특히, 할로젠은 플루오로를 지칭한다.
- [0029] 용어 "알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 1 내지 20개의 탄소 원자, 특히 1 내지 16개의 탄소 원자, 더욱 특히 1 내지 10개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 더욱 특히, 용어 "알킬"은 또한 후술된 저급 알킬 기를 포괄한다.
- [0030] 용어 "저급 알킬" 또는 " C_{1-7} -알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 특히 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 더욱 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-7} -알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 이성질체 펜틸, 이성질체 헥실, 및 이성질체 헵틸, 특히 메틸 및 에틸이다. 용어 " C_{2-7} -알킬"은 상기 정의된 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미하지만, 메틸 또는 메틸렌 기는 제외된다.
- [0031] 용어 "저급 알켄일" 또는 " C_{2-7} -알켄일"은 올레핀 결합 및 2 내지 7개, 바람직하게는 3 내지 6개, 특히 바람직하게는 3 또는 4개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 의미한다. 알켄일 기의 예는 에텐일, 1-프로펜일, 2-프로펜일, 이소프로펜일, 1-부텐일, 2-부텐일, 3-부텐일 및 이소부텐일, 특히 2-프로펜일(알릴)이다.
- [0032] 용어 "저급 알킨일" 또는 " C_{2-7} -알킨일"은 삼중 결합 및 2 내지 7개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 의미한다. 저급 알킨일 기의 예는 에틴일 및 1-프로핀일($-C\equiv C-CH_3$)이다.
- [0033] 용어 "사이클로알킬" 또는 " C_{3-7} -사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄소환형 기, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸, 더욱 특히 사이클로프로필을 나타낸다.
- [0034] 용어 "저급 사이클로알킬알킬" 또는 " C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-7} -알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 사이클로알킬 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 흥미로운 저급 사이클로알킬알킬 기는 사이클로프로필메틸이다.
- [0035] 용어 "저급 알콕시" 또는 " C_{1-7} -알콕시"는 R'이 저급 알킬이고, 용어 "저급 알킬"이 이전에 주어진 의미를 갖는 R'-O- 기를 의미한다. 저급 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시, 특히 메톡시이다.
- [0036] 용어 "저급 알콕시알킬" 또는 " C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 저급 알콕시

기로 대체되는 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 알콕시알킬 기는 메톡시메틸, 2-메톡시에틸 및 2-에톡시에틸이고, 가장 특히 관심있는 기는 2-에톡시에틸이다.

- [0037] 용어 하이드록시 또는 하이드록실은 -OH 기를 의미한다.
- [0038] 용어 "저급 하이드록시알킬" 또는 "하이드록시-C₁₋₇-알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 하이드록시 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 하이드록시알킬 기는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이다.
- [0039] 용어 "저급 할로젠알킬" 또는 "할로젠-C₁₋₇-알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자, 특히 플루오로 또는 클로로, 가장 특히 플루오로로 대체된 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 할로젠알킬 기는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 플루오로메틸 및 클로로메틸이고, 더욱 특히 관심있는 기는 트라이플루오로메틸이다.
- [0040] 용어 "헤테로사이클릴카본일"은 -C(O)-Het 기를 의미하고, 여기서 Het는 이하에 정의된 헤테로사이클릴 기이다. 특히 관심있는 헤테로사이클릴카본일 기는 피롤리딘-1-일카본일이다.
- [0041] "아미노"는 -NH₂ 기를 의미한다. 용어 "C₁₋₇-알킬아미노"는 R이 저급 알킬이고, 용어 "저급 알킬"은 이전에 주어진 의미를 갖는 -NHR 기를 의미한다. 용어 "다이-C₁₋₇-알킬아미노"는 R 및 R'이 상기 정의된 저급 알킬 기인 -NRR' 기를 의미한다.
- [0042] 용어 "저급 아미노알킬" 또는 "아미노-C₁₋₇-알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 아미노알킬 기는 아미노메틸 또는 2-아미노에틸이다.
- [0043] 용어 "저급 알킬아미노알킬" 또는 "C₁₋₇-알킬아미노-C₁₋₇-알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 C₁₋₇-알킬아미노 기로 대체되는 상기 정의된 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 알킬아미노알킬 기는 에틸아미노메틸 또는 2-에틸아미노에틸이다.
- [0044] 용어 "저급 다이알킬아미노알킬" 또는 "다이-C₁₋₇-알킬아미노-C₁₋₇-알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 다이-C₁₋₇-알킬아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 알킬아미노알킬 기는 다이메틸아미노메틸 또는 다이메틸아미노에틸이다.
- [0045] 용어 "저급 아미노알켄일" 또는 "아미노-C₃₋₇-알켄일"은 저급 알켄일 기의 하나 이상의 수소 원자가 아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알켄일 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 아미노알켄일 기는 3-아미노-1-프로펜일이다.
- [0046] 용어 "저급 아미노알킨일" 또는 "아미노-C₃₋₇-알킨일"은 저급 알킨일 기의 하나 이상의 수소 원자가 아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알킨일 기를 의미한다. 특히 관심있는 저급 아미노알킨일 기는 3-아미노-1-프로핀일이다.
- [0047] 용어 "저급 아미노알콕시" 또는 "아미노-C₁₋₇-알콕시"는 저급 알콕시 기의 하나 이상의 수소 원자가 아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알콕시 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 아미노알콕시 기는 아미노메톡시 또는 아미노에톡시이다.
- [0048] 용어 "저급 아미노알콕시알킬" 또는 "아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬"은 저급 알콕시의 하나 이상의 수소 원자가 아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알콕시알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 아미노알콕시알킬 기는 2-아미노메톡시메틸 또는 2-아미노에톡시에틸이다.
- [0049] 용어 "저급 아미노알콕시알콕시알킬" 또는 "아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬"은 저급 알콕시알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 저급 아미노알콕시 기로 대체되는 저급 알콕시알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 아미노알콕시알콕시알킬 기는 2-아미노메톡시-메톡시메틸 또는 2-아미노에톡시-에톡시에틸이다.
- [0050] 용어 "저급 아미노알콕시알콕시" 또는 "아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시"는 저급 알콕시 기의 하나 이상의 수소 원자가 저급 아미노알콕시 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알콕시 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급

아미노알콕시알콕시 기는 2-아미노에톡시-메톡시 또는 2-아미노에톡시-에톡시이다.

- [0051] 용어 "저급 알킬아미노-알콕시-알킬" 또는 " C_{1-7} -알킬아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬"은 저급 알콕시 기의 하나 이상의 수소 원자가 알킬아미노 기로 대체되는 상기 정의된 저급 알콕시알킬 기를 의미한다. 이중 특히 관심있는 저급 알킬아미노알콕시알킬 기는 2-메틸아미노에톡시메틸 또는 2-메틸아미노-에톡시에틸이다.
- [0052] 용어 "저급 알킬설포닐" 또는 " C_{1-7} -알킬설포닐"은 R이 상기 정의된 저급 알킬 기인 $-S(O)_2-R$ 기를 의미한다. 특히 관심있는 저급 알킬설포닐 기는 메틸설포닐이다.
- [0053] 용어 "벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬"은 아미노 기의 1개 수소 원자가 벤질옥시카본일 또는 페닐메틸옥시카본일 기로 치환되는 이전에 본원에 정의된 아미노- C_{1-7} -알킬 기를 의미한다.
- [0054] 용어 "저급 페닐알킬" 또는 "페닐- C_{1-7} -알킬"은 저급 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 페닐 고리로 대체되는 상기 정의된 저급 알킬 기를 의미한다. 특히 관심있는 저급 페닐알킬 기는 페닐메틸 및 2-페닐에틸이고, 특히 관심있는 기는 2-페닐에틸이다.
- [0055] 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 질소, 산소 및/또는 황에서 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 포함하는 방향족 5- 또는 6-원 고리, 또는 5 내지 12개의 고리 원자를 포함하는 이환형 방향족 기를 의미하고, 여기서 1 또는 2개의 고리는 질소, 산소 및 황에서 선택된 1, 2 또는 3개의 원자를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 푸란일, 피리디, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 티엔일, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아다이하아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이하아졸릴, 옥사트라이아졸릴, 테트라졸릴, 펜타졸릴, 또는 피롤릴, 또는 이환형 기, 예컨대 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 피라졸로[1,5-a]피리디, 이미다조[1,2-a]피리디, 퀴놀살린일, 벤조티아졸릴, 벤조트라이아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 및 3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진일이다. 특히 관심있는 헤테로아릴 기는 푸란일, 피리디, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 티엔일, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아다이하아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이하아졸릴, 옥사트라이아졸릴, 테트라졸릴, 펜타졸릴, 또는 피롤릴이다. 더욱 특히, 헤테로아릴 기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디, 피리다진일 및 피리미딘일로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0056] 용어 "헤테로사이클릴"은 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 의미한다. 헤테로사이클릴 고리의 예는 피페리딘일, 피페리딘일, 아제티딘일, 아제핀일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 모폴리딘, 티아졸리딘일, 이소티아졸리딘일, 옥시란일, 티아다이하아졸리딘일, 옥세탄일, 다이옥솔란일, 다이하이드로푸란일, 테트라하이드로푸란일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로피란일, 및 티오모폴리딘일을 포함한다. 특히 관심있는 기는 피롤리딘일 기이다.
- [0057] 용어 "약학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약학 조성을 제조하는데 유용하고 수의학 및 인간 약학 용도에 용인되는 물질의 속성을 나타낸다.
- [0058] 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 자유 염기 또는 자유 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 그러한 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가 염을 둘 다 포함한다. 염은 예를 들면 생리적으로 호환되는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 황산, 아황산 또는 인산; 또는 유기산, 예컨대 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 락트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 타르타르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 숙신산 또는 살리실산을 갖는 화학식 I의 화합물의 산 부가 염이다. 또한, 약학적으로 허용되는 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 자유 산에 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기에서 유도된 염은 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기에서 유도된 염은 비제한적으로, 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루코사민, 테오브로민, 피페라진, N-에틸피페리딘, 피페리딘 및 폴리아민 수지의 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 또한 양쪽성 이온의 형태로 존재할 수 있다. 특히 관심있는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염 또는 3차 아민을 갖는 염이다.

[0059] 화학식 I의 화합물은 또한 용매화, 예를 들면 수화될 수 있다. 용매화는 제조 공정 과정에서 영향을 끼칠 수 있거나, 예를 들면, 화학식 I의 초기 무수 화합물의 흡습성의 결과(수화)로서 발생할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 또한 생리적으로 허용되는 용매화물을 포함한다.

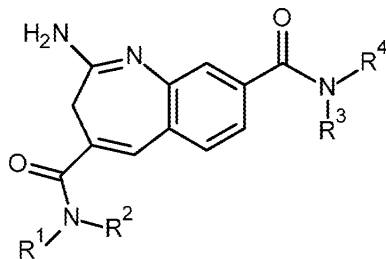
[0060] 용어 "작용제"는 예를 들면, 문헌[Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed." in page 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985]에 정의된 또 다른 화합물 또는 수용체 부위의 활성을 강화하는 화합물을 나타낸다. "완전 작용제"는 완전 반응에 영향을 끼치는 반면, "부분 작용제"는 전체 수용체 개체군을 차지할 때조차 완전 활성화보다 적게 영향을 끼친다. "역 작용제"는 동일한 수용체 결합 부위에 아직 결합하지 않은, 작용제에 상반되는 효과를 생성한다.

[0061] 용어 "반수 최대 효과 농도"(EC₅₀)는 생체 내에서 최대 특정한 효과의 50%를 수득하기 위해 필요한 특정한 화합물의 혈장 농도를 나타낸다.

[0062] 용어 "치료 효과량"은 대상체에 투여될 때, (i) 특정한 질병, 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정한 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나 개선하거나 제거하거나, (iii) 본원에 기재된 특정한 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는, 본 발명의 화합물의 양을 나타낸다. 치료 효과량은 화합물, 치료되는 질병 상태, 중증도 또는 치료된 질병, 대상체의 연령 및 상대적인 건강 상태, 투여 경로 및 형태, 의사 또는 수의사의 판단, 및 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

[0063] 더욱 상세하게, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0064] [화학식 I]



[0065]

[0066] 상기 식에서,

[0067] R¹은 C₃₋₇-알킬 또는 C₃₋₇-사이클로알킬이고;

[0068] R²는 C₁₋₇-알킬, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, C₂₋₇-알켄일, C₃₋₇-알킨일, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₇-알킬 및 페닐-C₁₋₇-알킬(이때 페닐은 아미노-C₁₋₇-알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택되고;

[0069] R³은 수소이고;

[0070] R⁴는, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₂₋₇-알켄일, C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알켄일, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알켄일, 아미노-C₂₋₇-알킨일, C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알킨일, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알킨일, 벤질 옥시카본일아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬설포닐 헤테로사이클릴카본일 및 페닐-C₁₋₇-알킬(이때, 페닐은 C₁₋₇-알콕시 또는 아미노-C₁₋₇-알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐, 및

[0071] N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₂₋₇-알켄일, C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알켄일, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알켄일, 아미노-C₂₋₇-알킨일, C₁₋₇-알킬-

아미노-C₂₋₇-알킨일, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알킨일, 벤질옥시카본일아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬설폰일 헤테로사이클릴카본일 및 페닐-C₁₋₇-알킬(이때, 페닐은 C₁₋₇-알콕시 또는 아미노-C₁₋₇-알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 방향족 고리인 헤테로아릴

[0072] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0073] 하나의 양상에서, 본 발명은 R¹이 C₁₋₇-알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0074] 특히, 본 발명은 R¹이 프로필 또는 부틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 더욱 특히, R¹은 프로필이다.

[0075] 또 하나의 양상에서, 본 발명은 R²가 C₁₋₇-알킬, C₂₋₇-알켄일, C₃₋₇-알킨일, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₇-알킬 및 하이드록시-C₁₋₇-알킬로 이루어진 군에서 선택된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 하나의 양상에서, 본 발명은 R²가 C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-알킨일, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₇-알킬 및 하이드록시-C₁₋₇-알킬로 이루어진 군에서 선택된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 추가의 양상에서, R²는 C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-알킨일 및 하이드록시-C₁₋₇-알킬로 이루어진 군에서 선택된다. 특히, R²는 C₁₋₇-알킬 또는 하이드록시-C₁₋₇-알킬이다. 더욱 특히, R²는 C₁₋₇-알킬이다. 더욱 특히, R²는 프로필, 3-하이드록시프로필, 사이클로프로필메틸 및 3,3,3-트라이플루오로프로필로 이루어진 군에서 선택된다.

[0076] 특정한 양상에서, 본 발명은 R¹ 및 R²가 C₁₋₇-알킬, 특히 프로필인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0077] 추가의 양상에서, 본 발명은 R⁴가 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₂₋₇-알켄일, C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알켄일, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알켄일, 아미노-C₂₋₇-알킨일, C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알킨일, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₂₋₇-알킨일, 벤질옥시카본일아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬설폰일, 헤테로사이클릴카본일 및 페닐-C₁₋₇-알킬(이때, 페닐은 C₁₋₇-알콕시 또는 아미노-C₁₋₇-알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0078] 또 하나의 양상에서, 본 발명은 R⁴가 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₂₋₇-알켄일, 아미노-C₂₋₇-알킨일, 아미노-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알킬설폰일 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화학식 I의 화합물이다.

[0079] 하나의 양상에서, 본 발명은 R⁴가 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C₁₋₇-알킬, 할로젠, C₁₋₇-알콕시, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알킬, 다이-C₁₋₇-알킬-아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₂₋₇-알켄일, 아미노-C₂₋₇-알킨일, 벤질옥시카본일아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알콕시 및 페닐-C₁₋₇-알킬(이때, 페닐은 C₁₋₇-알콕시 또는 아미노-C₁₋₇-알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 양상에서, R⁴는 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C₁₋₇-알킬, 할로젠, C₁₋₇-알콕시, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₁₋₇-알킬, 아미노-C₂₋₇-알켄일, 아미노-C₂₋₇-알킨일, 아미노-C₁₋₇-알콕시, 아미노-C₁₋₇-알콕시-C₁₋₇-알콕시-C₁₋

γ -알킬 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다.

[0080] 특히, 본 발명은 R^4 가 N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리다진일 및 피리미딘일로 이루어진 군에서 선택된 본원에 이전에 정의된 헤테로아릴에 관한 것이고, 상기 헤테로아릴은 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐, 헤테로사이클릴카본일 및 페닐- C_{1-7} -알킬(이때, 페닐은 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된다. 특정한 양상에서, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 피리딜이다.

[0081] 하나의 양상에서, 본 발명은 R^4 가 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리다진일 및 피리미딘일로 이루어진 군에서 선택된 비치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

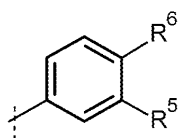
[0082] 또 하나의 양상에서, 본 발명은 R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 다이- C_{1-7} -알킬-아미노- C_{2-7} -알킨일, 벤질옥시카본일아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐, 헤테로사이클릴카본일 및 페닐- C_{1-7} -알킬(이때, 페닐은 C_{1-7} -알콕시 또는 아미노- C_{1-7} -알킬로 치환되거나 비치환됨)로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0083] 하나의 양상에서, 본 발명은 R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0084] 특히, 본 발명은 R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0085] 하나의 양상에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 R^4 가 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1개의 기로 치환된 페닐인 것이다.

[0086] 특정한 양상에서, 본 발명은 R^4 가 하기 화합물인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



[0087]

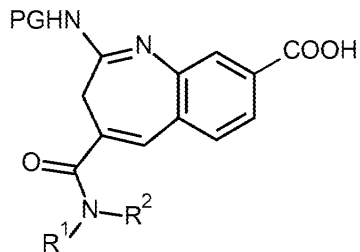
- [0088] 상기 식에서,
- [0089] R^5 및 R^6 중 하나는 C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택되고; 다른 하나는 수소이다.
- [0090] 또 하나의 양상에서, 본 발명은 R^4 가 비치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0091] 추가의 양상에서, 본 발명은
- [0092] R^1 이 C_{3-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고;
- [0093] R^2 가 C_{1-7} -알킬, C_{2-7} -알켄일, C_{3-7} -알킨일, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, 할로젠- C_{1-7} -알킬 및 C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-7} -알킬로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0094] R^3 이 수소이고;
- [0095] R^4 가, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 페닐, 및
- [0096] N, O 및 S에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{1-7} -알킬, 아미노- C_{2-7} -알켄일, 아미노- C_{2-7} -알킨일, 아미노- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시, 아미노- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알콕시- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알킬설포닐 및 헤테로사이클릴카본일로 이루어진 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환된 5- 또는 6-원 방향족 고리인 헤테로아릴
- [0097] 로 이루어진 군에서 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0098] 특히 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염이다:
- [0099] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(3-피리딜)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0100] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-피리미딘-5-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0101] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-(4-피리딜)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0102] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-페닐-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0103] 2-아미노-N8-[6-(아미노메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0104] 2-아미노-N8-[5-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0105] 2-아미노-N8-[6-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0106] 2-아미노-N8-(3-메틸설포닐페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0107] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-티아졸-5-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0108] 2-아미노-N8-(4-클로로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0109] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-티아졸-2-일-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0110] 2-아미노-N8-(3-메틸이미다졸-4-일)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0111] 2-아미노-N8-(4-플루오로페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0112] 2-아미노-N8-(m-톨릴)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0113] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[3-(피롤리딘-1-카본일)페닐]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;

- [0114] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-[5-(피롤리딘-1-카본일)-3-피리딜]-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0115] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0116] 2-아미노-*N*8-(5-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0117] 2-아미노-*N*8-(3-플루오로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0118] 2-아미노-*N*8-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0119] 2-아미노-*N*8-(2-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0120] 2-아미노-*N*8-(6-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0121] 2-아미노-*N*8-(3,5-다이메틸페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0122] 2-아미노-*N*8-[4-(아미노메틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0123] 2-아미노-*N*8-[4-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0124] 2-아미노-*N*4-(3-하이드록시프로필)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0125] 2-아미노-*N*8-(*o*-톨릴)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0126] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(*p*-톨릴)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0127] 2-아미노-*N*8-(3-에틸페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0128] 2-아미노-*N*8-(3-메톡시페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0129] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0130] 2-아미노-*N*8-(3-클로로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0131] 2-아미노-*N*8-[5-(아미노메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0132] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-피리다진-4-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0133] 2-아미노-*N*8-(6-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0134] 2-아미노-*N*8-[3-(아미노메틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0135] 2-아미노-*N*8-(1-메틸피라졸-3-일)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0136] 2-아미노-*N*8-옥사졸-2-일-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0137] 2-아미노-*N*4-(3-하이드록시프로필)-*N*4-프로필-*N*8-(3-피리딜)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0138] 2-아미노-*N*8-(5-메톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0139] 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-*N*4-프로프-2-인일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0140] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이부틸-*N*8-(*m*-톨릴)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0141] 2-아미노-*N*8-[3-(아미노메틸)-5-메틸-페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0142] 2-아미노-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0143] 2-아미노-*N*8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0144] 2-아미노-*N*8-[5-(5-아미노헨톡시)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0145] 2-아미노-*N*8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시메틸]페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0146] 2-아미노-*N*8-[5-(3-아미노프로프-1-인일)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;
- [0147] 2-아미노-*N*4-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]프로필]-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드;

- [0148] 2-아미노-*N*8-[5-(3-아미노프로필)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0149] 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-*N*4-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0150] 2-아미노-*N*8-[5-[(*E*)-3-아미노프로프-1-엔일]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드; 및
- [0151] 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드.
- [0152] 또한, 특히 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:
- [0153] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0154] 2-아미노-*N*4-이소부틸-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0155] 2-아미노-*N*4-[3-(3-아미노프로폭시)프로필]-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0156] 2-아미노-*N*8-[3-(5-아미노헨틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0157] 2-아미노-*N*8-[4-(5-아미노헨틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0158] 2-아미노-*N*8-[3-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0159] 2-아미노-*N*4-[[4-(아미노메틸)페닐]메틸]-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0160] 2-아미노-*N*8-[4-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0161] 2-아미노-*N*8-[4-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0162] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0163] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)-5-클로로-페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0164] 2-아미노-*N*4-부틸-*N*4-(2-하이드록시에틸)-*N*8-(*m*-톨릴)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0165] 2-아미노-*N*8-[5-(2-아미노에톡시)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0166] 벤질-*N*-[[5-[[2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3*H*-1-벤즈아제핀-8-카본일]아미노]-3-피리딜]메틸]카바메이트;
- [0167] 2-아미노-*N*8-[5-[(*E*)-3-아미노프로프-1-엔일]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0168] 2-아미노-*N*8-[5-(2-페닐에틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0169] 2-아미노-*N*8-[5-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0170] 2-아미노-*N*8-[5-[2-[4-(아미노메틸)페닐]에틸]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0171] 2-아미노-*N*8-[5-(5-아미노헨틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0172] 2-아미노-*N*8-[5-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0173] 2-아미노-*N*8-[5-(6-아미노헥실)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0174] 2-아미노-*N*8-[6-(3-아미노프로필)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0175] 2-아미노-*N*8-[5-(4-아미노부틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0176] 2-아미노-*N*8-[6-(4-아미노부틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0177] 2-아미노-*N*8-[5-[(다이메틸아미노)메틸]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드;
- [0178] 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드; 및
- [0179] 2-아미노-*N*8-[5-(2-아미노에틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다리카복스아미드.
- [0180] 더욱 특히, 본 발명은 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

- [0181] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(3-피리딜)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0182] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-피리미딘-5-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0183] 2-아미노-*N*8-(4-클로로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0184] 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0185] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-[3-(피롤리딘-1-카본일)페닐]-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0186] 2-아미노-*N*8-(6-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0187] 2-아미노-*N*8-(3,5-다이메틸페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0188] 2-아미노-*N*4-(3-하이드록시프로필)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0189] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(*p*-톨릴)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0190] 2-아미노-*N*8-(3-에틸페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0191] 2-아미노-*N*8-(3-메톡시페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0192] 2-아미노-*N*8-(3-클로로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0193] 2-아미노-*N*8-[5-(아미노메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0194] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-피리다진-4-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0195] 2-아미노-*N*8-(6-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0196] 2-아미노-*N*8-(5-메톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0197] 2-아미노-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0198] 2-아미노-*N*8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시메틸]페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0199] 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-*N*4-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드; 및
- [0200] 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드.
- [0201] 추가의 특정한 양상에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군에서 선택된다:
- [0202] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0203] 2-아미노-*N*4-이소부틸-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0204] 2-아미노-*N*8-[3-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드;
- [0205] 벤질-*N*-[[5-[[2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3*H*-1-벤즈아제핀-8-카본일]아미노]-3-피리딜]메틸]카바메이트;
- [0206] 2-아미노-*N*8-[5-(2-페닐에틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드; 및
- [0207] 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드.
- [0208] 본 발명의 추가 양상은 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법이고, 상기 방법은 하기 화학식 II의 화합물을 염기성 조건하에 커플링제의 존재하에 하기 화학식 III의 아민과 커플링하고 산성 조건하에 보호기(PG)를 제거하여 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [0209] 필요한 경우, 수득된 상기 화합물을 약학적으로 허용되는 염으로 전환하는 단계를 포함한다:

[0210] [화학식 II]



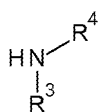
[0211]

[0212] [상기 식에서,

[0213] R^1 및 R^2 는 본원에서 이전에 정의된 바와 같고;

[0214] PG는 보호기이다]

[0215] [화학식 III]

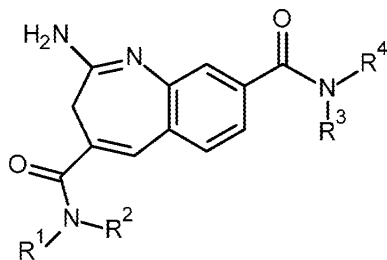


[0216]

[0217] [상기 식에서,

[0218] R^3 및 R^4 는 본원에서 이전에 정의된 바와 같다]

[0219] [화학식 I]



[0220]

[0221] [상기 식에서,

[0222] R^1 내지 R^4 는 본원에서 이전에 정의된 바와 같다].

[0223] 본 발명에서 화학식 I의 화합물은 작용기에서 유도체화되어 생체내 모 화합물로 다시 전환할 수 있는 유도체를 제공할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 생리적으로 허용되고 대사적으로 불안정한 유도체는, 생체내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성할 수 있고, 또한 본 발명의 범주내에 속한다.

[0224] 특히, 적합한 보호기(PG)는 Boc(t-부톡시카본일), 벤질(Bz) 및 벤질옥시카본일(Cbz)에서 선택된 아미노-보호기이다. 특히, 보호기는 Boc이다.

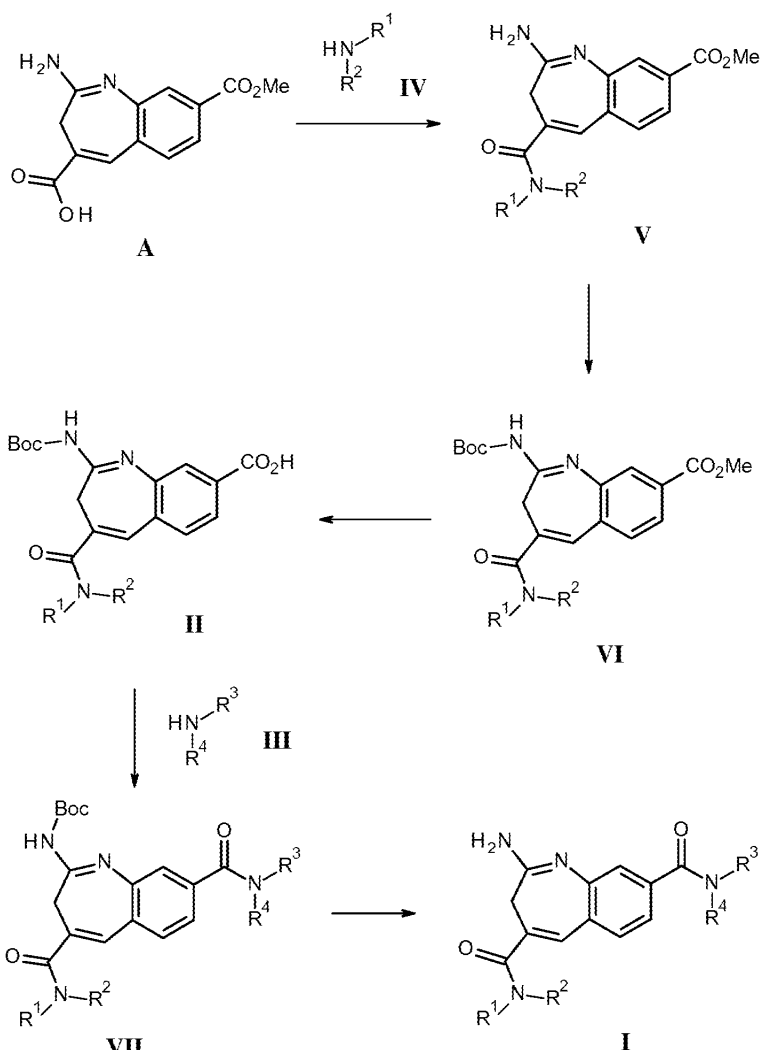
[0225] "산성 조건하에 보호기(PG)를 제거하는"은 보호된 화합물을 적합한 용매 중에서 산으로 처리하는 것을 의미하고, 예를 들어, 다이클로로메탄(DCM)과 같은 용매 중에서 트라이플루오로아세트산(TFA)이 사용될 수 있다.

[0226] 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 아민의 반응에 적합한 "커플링제"는 N,N'-카본일다이이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-하이드록시-1,2,3-벤조트리아졸(HOBT), O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU) 또는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)로 이루어진 군에서 선택된다. 특히, 커플링제는 TBTU이다. 적합한 염기는 트라이에틸아민, N-메틸모폴

린, 및 특히, 다이이소프로필에틸아민을 포함한다.

- [0227] "염기성 조건하에"는 염기, 특히 트라이에틸아민, N-메틸모폴린 및, 특히, 다이이소프로필에틸아민으로 이루어진 군에서 선택된 염기의 존재를 의미한다. 전형적으로, 상기 반응은 실온에서 불활성 용매, 예컨대 다이메틸포름아미드 또는 다이클로로메탄에서 수행된다.
- [0228] 본 발명은 추가로 상기 정의된 방법에 따라 수득가능한 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0229] 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 이러한 화합물 및 이들의 출발 물질을 합성하는데 적합한 방법은 하기 반응식 및 실시예에서 제시된다. 모든 치환기, 특히, R^1 내지 R^4 는 달리 나타내지 않는 한 상기 정의된 바와 같다. 또한, 달리 명확히 나타내지 않는 한, 모든 반응, 반응 조건, 약어 및 기호는 유기 화학의 숙련자에게 널리 알려진 의미를 갖는다.
- [0230] 화학식 I의 화합물을 제조하는 일반적인 합성 경로는 하기 반응식 1에 나타내었다.
- [0231] 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 따라 제조할 수 있다. 카복실산 A와 선택된 아민 IV 사이에 커플링 반응하여 화학식 V의 아마이드를 제공하고, 이어서 아미노 보호기, 예컨대 Boc로 보호하여 화학식 VI의 화합물을 수득한다. 화학식 VI의 화합물을 가수분해하여 화학식 II의 카복실산을 수득한다. 이어서, 화학식 II의 카복실산을 선택된 아민 III과 커플링하여 화학식 VII의 아마이드를 수득한다. 최종적으로, 아미노 보호기(예를 들면, Boc)를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득한다. 일부 경우에, 화학식 VII의 화합물은 Boc 또는 TBS와 같은 아민 IV 또는 아민 III에서 비롯된 추가의 산 불안정한 보호기를 함유할 수 있고, 이는 또한 최종 탈보호 단계에서 제거될 것이다.
- [0232] HBTU와 같은 커플링 시약은 화학식 I의 카복실산과 선택된 아민 IV를 주위 온도 또는 고온에서 DCM과 같은 용매 중에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 커플링하여 화학식 I의 화합물을 수득하기 위해 사용된다.
- [0233] 이어서, 화학식 V의 화합물을 아미노 보호기, 특히 Boc로 탈보호하여 화학식 VI의 화합물을 제공한다.
- [0234] 화학식 VI의 화합물을 주위 온도 또는 고온에서 적합한 용매, 예를 들면, THF/MeOH/H₂O와 같은 혼합된 용매 중에서 염기, 특히 LiOH로 가수분해하여 화학식 II의 카복실산을 수득한다.

[0235] [반응식 1]



[0236]

[0237] 이어서, 화학식 II의 카복실산을 주위 온도 또는 고온에서 DCM과 같은 용매 및 염기, 특히 DIPEA의 존재하에 적합한 커플링 시약, 특히 HBTU의 도움하에 선택된 아민 III과 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 초래한다.

[0238] 최종적으로, 화학식 VII의 화합물을 다이클로로메탄 중 TFA로 탈보호하고 조제용-HPLC로 후속 정제하여 화학식 I의 화합물을 수득한다. 일부 경우에, 아미딘에서 Boc 보호기 이외에, 화학식 VII의 화합물은 아민 IV 또는 III에서 비롯된 Boc 또는 TBS와 같은 추가의 산 불안정한 보호기를 또한 함유할 수 있고, 이는 또한 이 단계에서 제거될 것이다.

[0239] 출발 물질 중 하나가 하나 이상의 반응 단계의 반응 조건하에 불안정하지 않거나 반응성인 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(PG)(예를 들어, 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재된 바와 같음)는 당해 분야에 널리 공지된 방법을 적용하는 주요 단계 전에 도입될 수 있다. 상기 보호기는 당해 분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 합성의 나중 단계에서 제거될 수 있다. 일부 경우에, 아미딘에서 Boc 보호기 이외에, 화학식 VII의 화합물은 아민 II 또는 VI에서 비롯된 Boc 또는 TBS와 같은 추가의 산 불안정한 보호기를 또한 함유할 수 있고, 이는 또한 이 단계에서 제거될 것이다.

[0240] 화학식의 하나 이상의 화합물일 키랄 중심을 함유하는 경우, 당해 분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어 (키랄) HPLC 또는 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 라세미 화합물은 예를 들어, 부분입체이성질체 염을 통해 결정화에 의해 이들의 거울상체로 분리될 수 있거나, 키랄 흡착제 또는 키랄 용리액을 사용하는 특이적 크로마토그래피 방법에 의해 거울상체를 분리함으로써 이들의 거울상체로 분리될 수 있다.

- [0241] 진술된 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 TLR 작용제에 의해 매개된 질병의 치료를 위해, 특히 TLR8 작용제에 의해 매개된 질병의 치료를 위해 약제로서 사용될 수 있다.
- [0242] 본 발명에 정의된 화합물은 시험관내 세포 어세이에서 TLR8 수용체의 작용제이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 TLR8 작용제를 통한 면역계의 활성화에 유리할 수 있는 의료 조건 또는 질병의 치료시 잠재적으로 유용한 약제로서 기대된다. 이들은 암, 자가면역 질환, 염증, 패혈증, 알레르기, 천식, 이식 거부, 이식편대숙주병, 면역결핍증, 및 감염병과 같은 질병의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0243] 보다 상세하게, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 중앙학에 유용하다. 즉, 이들은 방광암, 두경부암, 전립선암, 결장직장암, 신장암, 유방암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 간암, 췌장암, 대장암, 위암, 기관지암, 흑색종, 피부암 및 뇌 종양, 및 골수에서 발생하는 악성 종양, 예컨대 백혈병 및 림프구 증식계에서 발생하는 악성 종양, 예컨대 호지킨 및 비호지킨 림프종을 비롯한 통상의 암의 치료; 전이성 암 및 종양 재발의 예방(예를 들면, 백신 접종) 및 치료, 및 부종양 증후군에 사용될 수 있다.
- [0244] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 자가면역 질환의 치료에 유용하다. "자가면역 질환"은 개인이 소유하는 조직 또는 기관에서 발생하고 이와 관련된 질병 또는 질환, 또는 이의 공통-분리 또는 징후, 또는 이로부터 야기하는 상태이다. "자가면역 질환"은 기관-특이적 질병(즉, 면역 반응은 기관계, 예컨대 내분비계, 조혈계, 피부계, 심폐계, 위장계 및 간계, 신장계, 갑상선계, 안계, 신경근계, 중추신경계 등에 대하여 특이적으로 관련된다) 또는 다중 기관계에 영향을 끼칠 수 있는 전신 질환(예를 들면, 전신 홍반성 루프스(SLE), 류마티스 관절염, 다발성 근염, 등)일 수 있다. 특정한 양상에서, 자가면역 질환은 피부, 근육 조직, 및/또는 결합 조직과 관련된다.
- [0245] 특정한 자가면역 질환은 자가면역 류마티즘 질환(예를 들면, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 낭창, 예컨대 SLE 및 낭창 신염, 다발성 근염/피부 근염, 저온글로불린혈증, 항인지질 항체 증후군, 및 건선성 관절염), 자가면역 위장 및 간 질환(예를 들면, 염증성 장 질환, 췌양성 대장염 및 크론병), 자가면역 위염 및 악성 빈혈, 자가면역 간염, 원발성 담즙 간경변, 원발성 경화 췌관염, 및 셀리악병), 혈관염(예를 들면, ANCA-음성 혈관염 및 ANCA-관련 혈관염, 예컨대 추르크-스트라우스 혈관염, 베게너 육아종증, 및 현미경 다발성 맥관염), 자가면역 신경 질환(예를 들면, 다발성 경화증, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 중증근무력증, 시각신경 척수염, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 자가면역 다발성 신경증), 신장 질환(예를 들면, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 및 버거스병), 자가면역 피부 질환(예를 들면, 건선, 두드러기, 담마진, 심상성 천포창, 수포성 류 천포창, 및 피부 홍반성 낭창), 혈액 질환(예를 들면, 혈소판감소성 자반병, 혈전 혈소판감소성 자반병, 수혈후 자색반, 및 자가면역 용혈성 빈혈), 아테롬성경화증, 포도막염, 자가면역 청력 장애(예를 들면, 내이질환 및 청력 손실), 베체트병, 레이너드 증후군, 장기 이식, 및 자가면역 내분비 질환(예를 들면, 당뇨병-관련 자가면역 질환, 예컨대 인슐린-의존 진성 당뇨병(IDDM), 애디슨병, 및 자가면역 갑상선 질환(예를 들면, 그레이브스병 및 갑상선염)), 알레르기 질환 및 반응, 음식 알레르기, 약물 알레르기, 곤충 알레르기, 희귀 알레르기 질환, 예컨대 비만세포증, 알레르기 반응, 습진, 예컨대 알레르기성 또는 아토피성 습진, 천식, 예컨대 기관지 천식 및 자가면역 천식, 골수성 세포 및 T 세포의 침입을 수반하는 질환 및 만성 염증성 반응을 포함한다.
- [0246] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 감염병의 치료에 유용하다. 따라서, 이들은 바이러스성 질환, 특히 유두종 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스(HPV) 및 생식기 혹은, 보통 사마귀 및 무사마귀를 야기하는 바이러스, 단순 포진 바이러스(HSV), 전염성 연속종, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 뎅기 바이러스, 천연두 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 거대세포바이러스(CMV), 수두 대상 포진 바이러스(VZV), 코감기바이러스, 장내바이러스, 아데노바이러스, 코로나바이러스(예를 들면, SARS), 인플루엔자, 볼거리 및 파라인플루엔자로 이루어진 군에서 선택된 바이러스로 인한 감염에 의해 야기된 질병의 치료에 유용할 수 있다.
- [0247] 이들은 또한 세균성 질환, 특히 마이코박테리아(*mycobacterium*), 예컨대 마이코박테리아 투베르쿨로시스(*mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리아 아비움(*mycobacterium avium*) 및 마이코박테리아 레프래(*mycobacterium leprae*)로 이루어진 군에서 선택된 세균으로 인한 감염에 의해 야기된 질병의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 다른 감염병, 예컨대 클라미디아, 진균병, 특히 칸디다증, 아스페르길루스증 및 효모균류 수막염으로 이루어진 군에서 선택된 진균병, 및 기생충병, 예컨대 주폐포자충 폐렴, 폐렴, 와포자충증, 히스토플라스마증, 톡소플라스마증, 트리파노소마 감염 및 레슈마니아증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0248] 따라서, "TLR 작용제에 의해 매개된 질병"이라는 표현은 TLR8 작용제를 사용하여 면역계의 활성화에 의해 치료될 수 있는 질병, 예컨대 암, 자가면역 질환, 염증, 패혈증, 알레르기, 천식, 이식 거부, 이식편대숙주병, 면역

결핍증, 및 감염병을 의미한다. 특히, "TLR 작용제에 의해 매개된 질병"이라는 표현은 암, 자가면역 질환, 염증, 패혈증, 알레르기, 천식, 이식 거부, 이식편대숙주병, 면역결핍증, 및 감염병을 의미한다.

- [0249] 특정한 양상에서, 전이성 암 및 종양 재발의 예방(예를 들면, 백신 접조) 및 치료를 비롯한, "TLR 작용제에 의해 매개되는 것"이라는 표현은 방광암, 두경부암, 간암, 전립선암, 결장직장암, 신장암, 유방암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 대장암, 위암, 갑상선암, 흑색종, 피부암, 및 뇌종양 및 골수에서 발생하는 악성 종양, 예컨대 백혈병 및 림프구증식계, 예컨대 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 부종양 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 암에 관한 것이다.
- [0250] 본 발명은 또한 상기 정의된 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 어쥬번트를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 TLR 작용제에 의해 매개되는 질병의 치료에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0251] 또한, 본 발명은 치료 활성 물질로서, 특히 TLR 작용제에 의해 매개되는 질병의 치료를 위한 치료 활성 물질로서 유용한 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 암 또는 자가면역 질환, 또는 바이러스성 질환, 세균성 질환, 진균병 및 기생충병으로 이루어진 군에서 선택된 감염병의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0252] 또 하나의 양상에서, 본 발명은 TLR 작용제에 의해 매개된 질병의 치료를 위한 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료 활성량의 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 특히 본 발명은 암, 및 바이러스성 질환, 세균성 질환, 진균병 및 기생충병으로 이루어진 군에서 선택된 감염병의 치료를 위한 방법에 관한 것이다.
- [0253] 본 발명은 또한 TLR 작용제에 의해 매개된 질병의 치료를 위해 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0254] 게다가, 본 발명은 TLR 작용제에 의해 매개된 질병의 치료용 약제의 제조를 해 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 암 또는 자가면역 질환, 또는 바이러스성 질환, 세균성 질환, 진균병 및 기생충병으로 이루어진 군에서 선택된 감염병의 치료용 약제의 제조를 위해 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0255] 추가의 양상에서, 화학식 I의 화합물은 암의 치료를 위한 양생법에서 하나 이상의 추가 치료 양식과 조합할 수 있다.
- [0256] 조합 요법은, 본 발명의 화합물의 투여 이외에, 암의 치료에 효과적인 하나 이상의 양식의 부속적 사용을 포괄한다. 상기 양상은, 비제한적으로 화학치료제, 면역치료제, 혈관형성 억제제, 사이토카인, 호르몬, 항체, 폴리뉴클레오티드, 방사선 및 광역학적 치료제를 포함한다. 특정한 양상에서, 조합 요법은 암의 재발을 막거나, 전이를 억제하거나, 암의 성장 및/또는 퍼짐 또는 전이를 억제하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "-와 조합하여"는 화학식 I의 화합물이 전술된 하나 이상의 추가의 치료 양식을 포함하는 치료 양생법의 일부로서 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은 또한 암의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료 활성량의 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 다른 약학적으로 활성인 화합물과 조합하여 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0257] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 자가면역 질환을 치료하는 하나 이상의 추가의 치료 양식과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0258] 조합 요법은, 본 발명의 화합물의 투여 이외에, 자가면역 질환의 예방 또는 치료에 도움이 되는 하나 이상의 양식의 보조적 사용을 포괄한다. 상기 양식은 비제한적으로, 화학치료제, 면역치료제, 혈관형성 억제제, 사이토카인, 호르몬, 항체, 폴리뉴클레오티드, 방사선 및 광역학적 치료제를 포함한다. 본원에 사용된 "-와 조합하여"는 화학식 I의 화합물이 전술된 하나 이상의 추가 치료 양식을 포함하는 치료 양생법의 일부로서 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은 또한 암의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료 활성량의 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 다른 약학적으로 활성인 화합물과 조합하여 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0259] 추가의 양상에서, 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 감염 질환의 치료를 위한 하나 이상의 추가 치료 양식과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0260] 조합 요법은, 본 발명의 화합물의 투여 이외에, 감염병의 예방 또는 치료에 도움이 되는 하나 이상의 양식의 보

조적 사용을 포괄한다. 상기 양식은 비제한적으로, 항바이러스제, 항생제 및 항진균제를 포함한다. 본원에 사용된 "-와 조합하여"는 화학식 I의 화합물이 전술된 하나 이상의 추가 치료 양식을 포함하는 치료 양생법의 일부로서 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은 또한 감염병의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료 활성량의 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 다른 약학적으로 활성인 화합물과 조합하여 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0261] **약리 시험**

[0262] 하기 시험은 화학식 I의 화합물의 활성을 측정하기 위해 수행되었다.

[0263] TLR8 및 TLR7 활성 시험을 위해, HEK-블루 인간 TLR8 또는 TLR7 세포(인비트로젠, 미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재)를 각각 사용하였다. 이들 세포는 NF- κ B의 활성화를 모니터하여 인간 TLR8 또는 TLR7의 자극을 연구하기 위해 고안되었다. SEAP(분비된 배아 알칼린 포스파타제) 리포터 유전자를 5개의 NF- κ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터의 제어하에 놓았다. 따라서, 리포터 발현은 20 시간 동안 인간 TLR8 또는 TLR7의 자극시 NF- κ B 프로모터에 의해 조절된다. 세포 배양 상청액 SEAP 리포터 활성은 640 nm의 파장에서, 알칼리 포스파타제의 존재하에 보라색/청색으로 변하는 검출 배지에서 콰нти 블루 키트(Quanti Blue kit)(인비트로젠, 미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재)를 사용하여 측정하였다. EC₅₀ 값은 활성 염기 분석(아이디 비지니스 솔루션 리미티드(ID Business Solution, Limited))을 사용하여 측정하였다.

[0264] 화학식 I에 따른 화합물은, 인간 TLR8에 대한 상기 어세이에서 활성(EC₅₀ 값)이 0.01 nM 내지 0.05 μ M, 더욱 특히 0.001 nM 내지 0.03 μ M의 범위이지만, 인간 TLR7에 대한 상기 어세이에서 활성(EC₅₀ 값)은 10 μ M 초과, 12 μ M 내지 100 μ M 미만의 범위 이내이고, 이는 화합물이 인간 TLR8에 대하여 높은 선택성을 나타냄을 의미한다.

[0265] 예를 들면, 하기 화합물은 전술된 어세이에서 하기 EC₅₀ 값을 나타낸다.

실시예	인간 TLR8 EC ₅₀ [μM]	인간 TLR7 EC ₅₀ [μM]
1	0.001	80.8
2	0.001	>100
3	0.013	70.1
4	0.007	>100
5	0.003	>100
6	0.008	>100
7	0.015	>100
8	0.01	44
9	0.003	>100
10	0.002	>100
11	0.029	>100
12	0.004	>100
13	0.007	>100
14	0.001	>100
15	0.002	>100
16	0.014	>100
17	0.006	>100
18	0.002	34
19	0.005	>100
20	0.003	46
21	0.021	>100
22	0.003	>100
23	0.001	>100
24	0.009	>100

[0266]

실시에	인간 TLR8 EC ₅₀ [μM]	인간 TLR7 EC ₅₀ [μM]
25	0.018	>100
26	0.002	>100
27	0.005	28
28	0.001	>100
29	0.001	>100
30	0.002	>100
31	0.005	>100
32	0.002	>100
33	0.002	>100
34	0.002	>100
35	0.001	>100
36	0.031	>100
37	0.023	38
38	0.029	45
39	0.029	>100
40	0.001	>100
41	0.006	>100
42	0.017	>100
43	0.015	61
44	0.001	12
45	0.026	>100
46	0.01	>100
47	0.006	>100
48	0.016	>100
49	0.031	>100
50	0.01	>100
51	0.002	22
52	0.006	>100
53	0.002	20
54	0.003	>100
55	0.002	>100
56	0.01	>100
57	0.025	>100
58	0.015	>100
59	0.003	>100

[0267]

실시예	인간 TLR8 EC ₅₀ [μM]	인간 TLR7 EC ₅₀ [μM]
60	0.027	>100
61	0.005	>100
62	0.007	>100
63	0.011	>100
64	0.029	>100
65	0.006	>100
66	0.031	>100
67	0.004	>100
68	0.008	>100
69	0.008	>100
70	0.012	>100
71	0.029	>100
72	0.025	>100
73	0.01	>100
74	0.027	>100
75	0.01	>100
76	0.024	>100
77	0.008	>100
78	0.012	>100
79	0.002	31
80	0.017	>100

[0268]

[0269]

약학 조성물

[0270]

화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약제로서, 예를 들면, 장관, 비경구 또는 국부 투여를 위한 약학 제제 형태로 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 전신(예를 들면, 비경구) 또는 국소(예를 들면, 국부 또는 병소내 주사) 투여에 의해 투여될 수 있다. 일부 예에서, 약학 제형은 국부로, 비경구로, 경구로, 질로, 자궁내로, 비강내로, 또는 흡입에 의해 투여된다. 본원에 기재된 바와 같이, 특정한 조직은 TLR 작용제를 바람직하게 표적할 수 있다. 따라서, 림프절, 비장, 골수, 혈액 및 바이러스에 노출된 조직에 TLR 작용제의 투여는 바람직한 투여 부위이다.

[0271]

하나의 양상에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 약학 제형은 비경구로 투여된다. 비경구 투여 경로는 비제한적으로 경피, 점막내, 비인두, 폐 및 직접 주사를 포함한다. 주사에 의한 비경구 투여는 비제한적으로 정맥내(IV), 예컨대 볼루스 및 투입(예를 들면, 빠르게나 느리게), 복강내(IP), 근육내(IM), 피하(SC) 및 피내(ID) 경로를 비롯한 임의의 비경구 주사 경로에 의할 수 있다. 경피 및 점막내 투여는 예를 들면, 담체의 투입에 의해(예를 들면, 다이메틸설폭사이드, DMSO)의 투입에 의해, 전기 임펄스의 적용에 의해(예를 들면, 이온영동)에 의해, 또는 이들의 조합에 의해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해 다양한 장치가 사용될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 화학식 I의 화합물의 제형은 일반적으로 USP 물 또는 주사용수에서 제형화되고 추가로 pH 완충제, 염 증량제, 방부제, 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.

[0272]

경피 투여는 피부에 침투하고 혈류에 들어가기 위해 TLR 작용제를 허용할 수 있는 크림, 린스, 젤 등의 도포에 의해 달성된다. 경피 투여에 적합한 조성물은 비제한적으로, 약학적으로 허용되는 현탁제, 오일, 피부에 직접 도포되거나 보호성 담체로 혼입된 크림 및 연고, 예컨대 경피 장치(소위 "패치"라 불림)를 포함한다. 적합한 크림, 연고 등의 예는 예를 들어, 의약품 처방 참고서(Physician's Desk Reference)에서 찾을 수 있다. 경피 전달은 또한 이온 영동에 의해, 예를 들면 이들 제품을 여러 날에 걸쳐 중단하지 않고 피부에 연속적으로 전달하는 시판중인 패치를 사용하여 달성될 수 있다. 이 방법을 사용하여 비교적 큰 농도로 약학 조성물의 제어 전달을 허용하고, 조합 약물의 투입을 허용하고, 흡수 프로모터의 동시 사용을 허용한다. 경피 및 점막내 경로를 통한 투여는 연속성 또는 박동성일 수 있다.

- [0273] 폐 투여는 흡입에 의해 달성되고, 비강내, 기관지내 및 치조내 경로와 같은 전달 경로를 포함한다. 비제한적으로 에어로졸을 형성하기 위한 액체 현탁제 및 건조 분말 흡입 전달 시스템을 위한 분말 형태를 비롯한 흡입에 의한 투여에 적합한 화학식 I의 화합물의 제형이 제공된다. 흡입에 의한 투여에 적합한 장치는 비제한적으로, 아토마이저(atomizer), 베이퍼라이저(vaporizer), 네불라이저(nebulizer), 및 건조 분말 흡입 전달 장치를 포함한다. 호흡 점막에 전달하는 다른 방법은 액체 제형의 전달, 예컨대 점막액을 포함한다. 흡입에 의한 투여는 바람직하게는 개별 용량(예를 들면 계량된 용량 흡입기를 통해)으로 달성되지만 투여와 유사한 전달은 네불라이저의 사용을 통해 달성될 수 있다.
- [0274] 또한, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구로, 예를 들면, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐 형태로 투여될 수 있다.
- [0275] 약학 제제의 생성은 기재된 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 임의적으로 다른 치료 가치 있는 물질과 조합하여 적합한 무독성 불활성 치료적 호환성 고체 또는 액체 담체 물질, 및 필요한 경우 통상의 약학 어췌번트와 함께 생약 투여 형태로 투여되어 당업자에게 친숙한 방식으로 영향을 끼칠 수 있다.
- [0276] 적합한 담체 물질은 무기 담체 물질뿐만 아니라, 유기 담체 물질이다. 따라서, 예를 들면, 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체 물질로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체 물질은 예를 들면, 식물성 오일, 왁스, 지방 및 반고체 및 액체 폴리올이다(그러나, 활성 성분의 특징에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우 담체는 필요하지 않을 수 있다). 용액 및 시럽을 생성하기에 적합한 담체 물질은 예를 들면, 물, 폴리올, 수크로스, 전화당 등이다. 주사 용액에 적합한 담체 물질은 예를 들면, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일이다. 좌제에 적합한 담체 물질은 예를 들면, 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방 및 반액체 또는 액체 폴리올이다. 국소 제제에 적합한 담체 물질은 글리세리드, 반합성 및 합성 글리세리드, 수소화 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알코올, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로스 유도체이다.
- [0277] 유용한 안정화제, 방부제, 습윤제 및 유화제, 농도-향상제, 풍미-향상제, 삼투압을 바꾸는 염, 완충 물질, 용해제, 착색제 및 차폐제, 산화 방지제는 약학 어췌번트로서 고려된다.
- [0278] 화학식 I의 화합물의 투여량은 제어될 질병, 환자의 연령 및 개별 상태, 투여 방식에 따라 광범위한 제한 내에서 달라질 수 있고, 물론 각각의 특정한 경우에 개별 요건에 맞출 것이다. 성인 환자의 경우, 약 1 내지 1000 mg, 특히 약 1 내지 300 mg의 일일 투여량이 고려된다. 질병의 중증도 및 화합물의 정확한 약동학 프로파일에 따라, 화합물은 1회 또는 여러 일일 투여량 단위, 예를 들면, 1 내지 3개 투여량 단위로 투여될 수 있다.
- [0279] 약학 제제는 통상적으로 약 1 내지 500 mg, 바람직하게는 1 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물을 함유한다.
- [0280] 하기 실시예 C1 내지 C3은 본 발명의 전형적인 조성을 예시하지만 단지 이의 대표로서 제시된다.
- [0281] **실시예 C1**
- [0282] 하기 성분을 함유하는 필름 코팅된 정제를 통상의 방식으로 제조할 수 있다:

성분	정제당	
커널:		
화학식 I의 화합물	10.0 mg	200.0 mg
미세결정질 셀룰로스	23.5 mg	43.5 mg
수화 락토스	60.0 mg	70.0 mg
포비돈 K30	12.5 mg	15.0 mg
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5 mg	17.0 mg
마그네슘 스테아레이트	1.5 mg	4.5 mg
(커널 중량)	120.0 mg	350.0 mg
필름 코트:		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	3.5 mg	7.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8 mg	1.6 mg
활석	1.3 mg	2.6 mg
산화 철(옐로우)	0.8 mg	1.6 mg
이산화 티탄	0.8 mg	1.6 mg

- [0283]
- [0284] 활성 성분을 체질하고 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고, 상기 혼합물을 물 중 폴리비닐피롤리돈 용액으로 과립화하였다. 과립을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 마그네슘스테아레이트와 혼합하고 압착하여 각각 120 mg 또는 350 mg의 커널을 수득하였다. 상기 커널을 전술된 필름 코트의 수용액/현탁액으로 칠하였다.

[0285] 실시예 C2

[0286] 하기 성분을 함유하는 캡슐을 통상의 방식으로 제조할 수 있다:

성분	캡슐당
화학식 I의 화합물	25.0 mg
락토스	150.0 mg
옥수수 전분	20.0 mg
활석	5.0 mg

[0287]

[0288] 상기 성분을 체질하고 혼합하고 크기 2의 캡슐에 채웠다.

[0289] 실시예 C3

[0290] 주사 용액은 하기 조성을 가질 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 400	150.0 mg
아세트산	pH 5.0가 되기에 충분량
주사 용액용 물	1.0 ml까지 첨가

[0291]

[0292] 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사용수(일부)의 혼합물에 용해하였다. pH를 아세트산을 사용하여 5.0으로 조정하였다. 나머지 물을 첨가하여 1.0 ml로 조정하였다. 용액을 여과하고, 적절한 파인 공급을 사용하여 바이알에 채우고 멸균하였다.

[0293] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세하게 예시한다. 그러나, 이들은 어떠한 방식으로든 이의 범주를 제한하지 않도록 의도된다.

[0294] 실시예

[0295] 본원에 사용된 약어:

[0296] Boc₂O = 다이-*t*-부틸 다이카보네이트, Boc = *t*-부틸 카바메이트; calc'd = 계산치, CD₃OD = 중수소화된 메탄올, d = 일, DIPEA = *N,N*-다이이소프로필에틸아민, DCM = 다이클로로메탄, DMAP = 4-다이메틸아미노피리딘, DMF-DMA = *N,N*-다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈, EA = 에틸 아세테이트 또는 EtOAc, EC₅₀ = 반수 최대 효과 농도, EDCI = 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드, h 또는 hr = 시간, HOBT = *N*-하이드록시벤조트라이아졸, HBTU = *O*-(벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, DMAP = 4-다이메틸아미노피리딘, TBAI = *N,N,N*-트라이부틸-1-부탄아민요오다이드, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피, HPLC-UV = 자외선 검출기를 사용한 고성능 액체 크로마토그래피, Hz = 헤르츠, mg = 밀리그램, MHz = 메가헤르츠, min = 분, mL = 밀리리터, mm = 밀리미터, mM = mmol/L, mmol = 밀리몰, MS = 질량 분광법, MW = 분자량, NMR = 핵 자기 공명, PE = 석유 에터, 조제용-HPLC = 조제용 고성능 액체 크로마토그래피, rt = 실온, sat. = 포화됨, TBS = *t*-부틸다이메틸실릴, sxt = 6중항, TEA = 트라이에틸아민, TFA = 트라이플루오로아세트산, THF = 테트라하이드로푸란, μM = 마이크로몰/L, μm = 마이크로미터, UV = 자외선 검출, OD = 광학 밀도, Pd(dppf)₂Cl₂ = [1,1'-비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II), TLR8 = 톨-유사 수용체 8, TLR7 = 톨-유사 수용체 7, NF-κB = 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-강화제, SEAP = 분비된 배아 알칼리 포스파타제, IFN-β = 인터페론-베타.

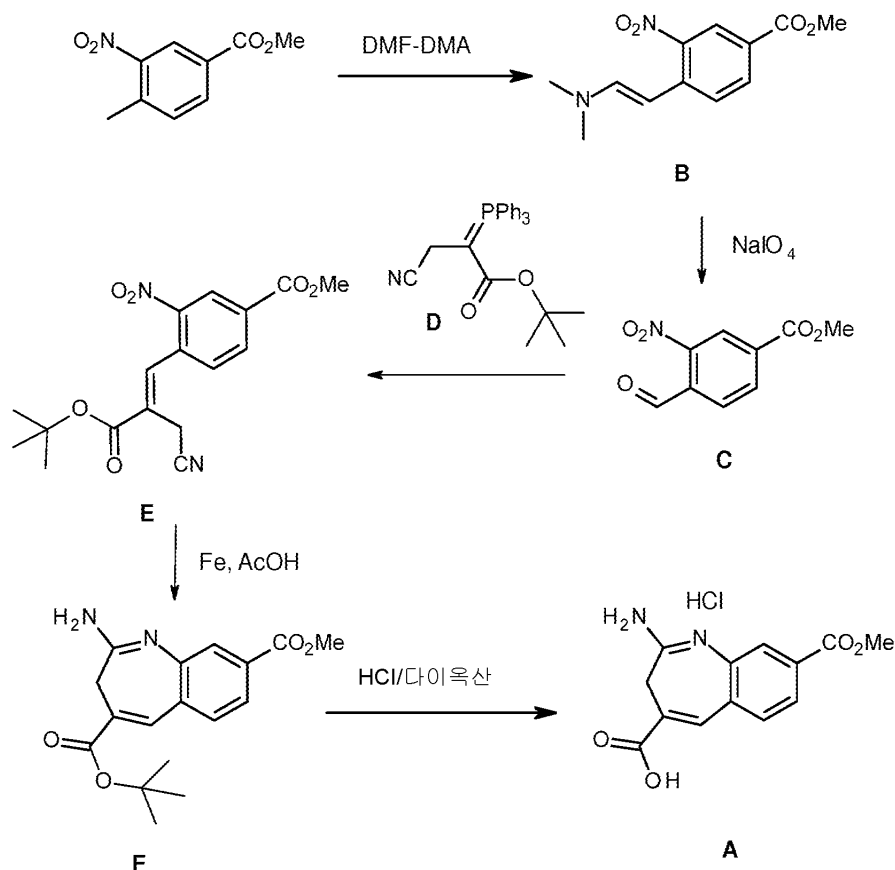
[0297] 실시예 A

[0298] 주요 중간체 A의 제조

[0299] 2-아미노-8-메톡시카본일-3*H*-1-벤즈아제핀-4-카복실산

[0300] 상세한 합성 경로는 하기 반응식 2에서 제공된다.

[0301] [반응식 2]



[0302]

[0303] a) 화합물 B의 제조

[0304] DMF(1 L) 중 메틸 4-메틸-3-니트로벤조에이트(100 g, 0.51 mol)의 용액에 DMF-DMA(73 g, 0.61 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 105℃로 18 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 진공에서 제거하여 메틸 4-(2-(다이메틸아미노)비닐)-3-니트로벤조에이트(화합물 B, 127 g, 조질)를 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS: 계산치 251(M+H)⁺, 측정치 251(M+H)⁺.

[0305]

b) 화합물 C의 제조

[0306] THF(1.3 L) 및 물(2.0 L)의 혼합된 용매 중 NaIO₄(327 g, 1.53 mol)의 용액에 10℃에서 메틸 4-(2-(다이메틸아미노)비닐)-3-니트로벤조에이트(화합물 A, 127 g, 0.51 mol)의 THF(0.7 L) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 이어서, 혼합물을 여과하고 EA로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 황색 고체로서 메틸 4-포름일-3-니트로벤조에이트(화합물 C, 84 g, 79%)를 수득하였다. MS: 계산치 210(M+H)⁺, 측정치 210(M+H)⁺.

[0307]

c) 화합물 D의 제조

[0308] EA(2 L) 중 *t*-부틸 2-(트라이페닐포스포라닐리덴)아세테이트(300 g, 0.797 mol)의 용액에 25℃에서 2-브로모아세토니트릴(57 g, 0.479 mol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 18 시간 동안 환류 가열하였다. 이를 주위 온도로 냉각한 후, 고체를 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 EA 및 PE(200 mL, 2.5:1)로 마쇄함으로써 정제하여 백색 고체로서 목적인 생성물 *t*-부틸 3-시아노-2-(트라이페닐포스포라닐리덴)프로판오에이트(화합물 D, 125 g, 63%)를 수득하였다. MS: 계산치 416(M+H)⁺, 측정치 416(M+H)⁺.

[0309]

d) 화합물 E의 제조

[0310] 톨루엔(600 mL) 중 4-포름일-3-니트로벤조에이트(화합물 C, 50 g, 0.24 mol)의 용액에 25℃에서 *t*-부틸 3-시아

노-2-(트라이페닐포스포릴리덴)프로판오에이트(화합물 D, 109 g, 0.26 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 이를 빙욕에서 1 시간 동안 냉각하였다. 침전물을 수집하고, 건조시켜 백색 고체로서 목적한 생성물을 수득하였다. 여액을 농축하고, EtOH(120 mL)로 처리하였다. 용해되지 않은 물질을 여과하고 여액을 농축하여 추가 배치의 목적한 생성물을 수득하였다. 이러한 2개의 배치를 합하여 메틸 4-(3-(*t*-부톡시)-2-(시아노메틸)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-니트로벤조에이트(화합물 E, 60 g, 72%)를 수득하였다. MS: 계산치 347(M+H)⁺, 측정치 347(M+H)⁺.

[0311] e) 화합물 F의 제조

[0312] AcOH(450 mL) 중 메틸 4-(3-(*t*-부톡시)-2-(시아노메틸)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-3-니트로벤조에이트(화합물 E, 30 g, 87 mmol)의 용액에 60℃에서 Fe 분말(29.1 g, 520 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3 시간 동안 가열한 후, 이를 셀라이트를 통해 여과하고, 침전물을 아세트산으로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 수성 포화 NaHCO₃ 용액(300 mL)으로 조심스럽게 염기성화하였다. 이어서, EA(600 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 침전물을 EA(200 mL)로 세척하였다. 이어서, 여액을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 연황색 고체로서 4-*t*-부틸 8-메틸 2-아미노-3*H*-벤조[b]아제핀-4,8-다이카복실레이트(화합물 F, 25 g, 93%)를 수득하였다. MS: 계산치 317(M+H)⁺, 측정치 317(M+H)⁺.

[0313] f) 화합물 A의 제조

[0314] 다이옥산(400 mL) 중 4-*t*-부틸 8-메틸 2-아미노-3*H*-벤조[b]아제핀-4,8-다이카복실레이트(화합물 F, 25 g, 80 mmol)의 용액에 0℃에서 다이옥산(600 mL) 중 HCl의 1M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하여 2-아미노-8-(메톡시카본일)-3*H*-벤조[b]아제핀-4-카복실산 하이드로클로라이드(화합물 A, 25 g, 조질)를 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS: 계산치 261(M+H)⁺, 측정치 261(M+H)⁺.

[0315] 실시예 B

[0316] 주요 중간체 J의 제조

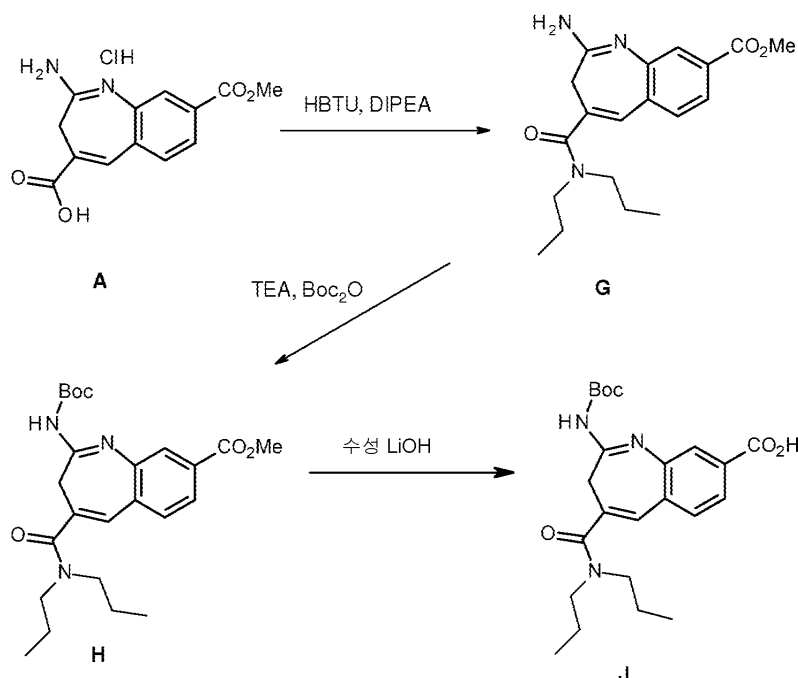
[0317] 2-(*t*-부톡시카본일아미노)-4-(다이프로필카바모일)-3*H*-1-벤즈아제핀-8-카복실산

[0318] 상세한 합성 경로는 하기 반응식 3에서 제공된다.

[0319] g) 화합물 G의 제조

[0320] DMF(400 mL) 중 2-아미노-8-(메톡시카본일)-3*H*-벤조[b]아제핀-4-카복실산 하이드로클로라이드(화합물 A, 19 g, 64 mmol), HBTU(29 g, 77 mmol) 및 DIPEA(33 g, 257 mmol)의 혼합물에 0℃에서 다이-*n*-프로필아민(13 g, 128 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 이를 포화 NH₄Cl(500 mL)로 급랭하고, H₂O(1 L)로 희석하고, EA(300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 메틸 2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3*H*-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 G, 18 g, 82%)를 수득하였다. MS: 계산치 344(M+H)⁺, 측정치 344(M+H)⁺.

[0321] [반응식 3]



[0322]

[0323] h) 화합물 H의 제조

[0324] DCM(300 mL) 중 메틸 2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 G, 18 g, 53 mmol) 및 TEA(16 g, 157 mmol)의 혼합물에 0℃에서 Boc_2O (17 g, 79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 20℃에서 교반한 후, 이를 포화 NH_4Cl (300 mL)로 급랭하고, H_2O (500 mL)로 희석하고, DCM(100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 3:1)로 정제하여 황색 고체로서 메틸 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-(다이프로필카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 H, 21 g, 수율 91%)를 수득하였다. MS: 계산치 $444(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $444(\text{M}+\text{H})^+$.

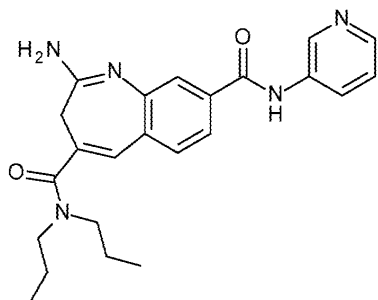
[0325] i) 화합물 J의 제조

[0326] THF/ H_2O (1/1, 100 mL) 중 메틸 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-(다이프로필카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 H, 5.0 g, 11.3 mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH 수용액(1 M, 17 mL, 17 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 가온하고 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(150 mL)에 붓고, 수성 시트르산(5%)을 사용하여 pH 5로 산성화하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 고체로서 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-(다이프로필카바모일)-3H-1-벤즈아제핀-8-카복실산(화합물 J, 4.0 g, 83.3%)을 수득하였다.

[0327] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 7.78-7.72(m, 1H), 7.64(dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 3.14(s, 6H), 1.54(br. s., 4H), 1.44(s, 9H), 0.80(br. s., 6H). MS: 계산치 $430(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $430(\text{M}+\text{H})^+$.

[0328] 실시예 1

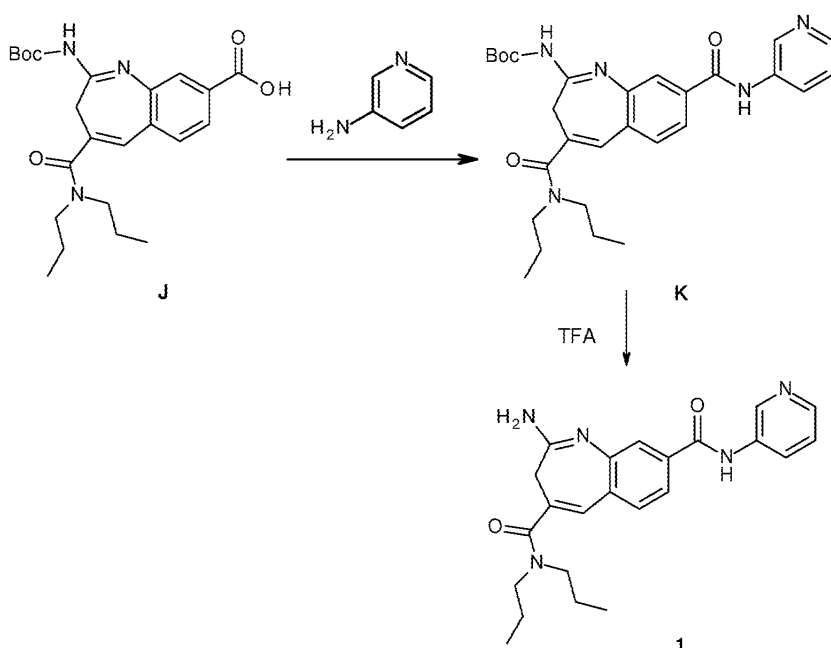
[0329] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(3-피리딜)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0330]

[0331] 실시예 1은 반응식 1의 일반적인 과정에 따라 제조될 수 있다. 상세한 합성 경로는 하기 반응식 4에서 제공된다.

[0332] [반응식 4]



[0333]

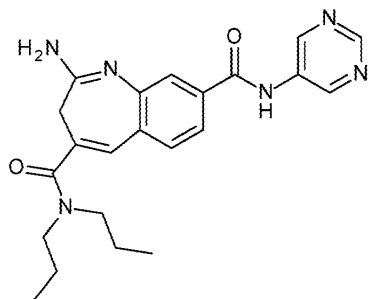
[0334] 실시예 1의 제조:

[0335] DCM(4 mL) 중 2-(*t*-부톡시카본일아미노)-4-(다이프로필카바모일)-3*H*-1-벤즈아제핀-8-카복실산(화합물 J, 80 mg, 0.186 mmol)의 용액에 10℃에서 EDCI(49 mg, 0.466 mmol), HOBt(19.6 mg, 0.220 mmol), DIPEA(96 mg, 0.744 mmol) 및 DMAP(6 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 생성물을 25℃에서 30 분 동안 교반한 후, 피리딘-3-아민(27 mg, 0.280 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 5% 시트르산 및 포화 NaHCO₃으로 연속하여 세척하고, 농축하여 조질 생성물 K(70 mg)를 수득하고, 이를 DCM(1.5 mL)에 용해하였다. 이 DCM 용액에 0℃에서 DCM(0.5 mL) 중 TFA(566 mg, 4.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 이를 농축하고 잔사를 포화 NaHCO₃을 사용하여 pH 8로 염기성화하였다. 수층을 DCM으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 조제용-HPLC로 정제하여 백색 고체로서 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(3-피리딜)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드(실시예 1, 6.7 mg)를 수득하였다.

[0336] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.64(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.32(d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.29-8.14(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.56(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26(dd, *J* = 4.9, 8.3 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 3.41(d, *J* = 9.8 Hz, 4H), 2.74(s, 2H), 1.63-1.56(m, 4H), 0.86(t, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS: 계산치 406(M+H)⁺, 측정치 406(M+H)⁺.

[0337] 실시예 2

[0338] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-피리미딘-5-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



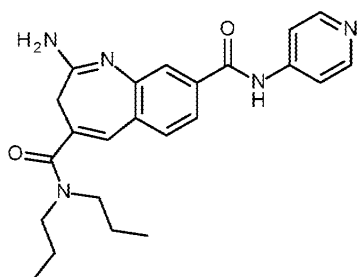
[0339]

[0340] 피리딘-3-아민 대신에 피리미딘-5-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 실시예 2의 화합물(5.1 mg)을 수득하였다.

[0341] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 9.18(s, 2H), 9.03-8.95(m, 1H), 8.71-8.54(m, 1H), 7.80-7.62(m, 2H), 7.45-7.37(m, 1H), 6.85-6.76(m, 1H), 3.58-3.37(m, 4H), 2.94-2.82(m, 2H), 2.02-1.86(m, 4H), 0.95(br. s., 6H). MS: 계산치 407(M+H) $^+$, 측정치 407(M+H) $^+$.

[0342] 실시예 3

[0343] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(4-피리딜)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



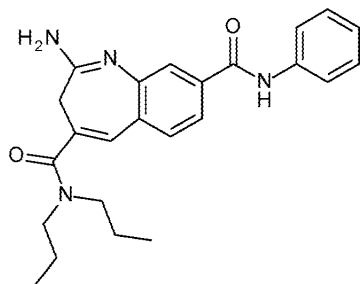
[0344]

[0345] 피리딘-3-아민 대신에 피리딘-4-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(15 mg)로서 실시예 3의 화합물을 수득하였다.

[0346] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 12.02-11.94(m, 1H), 10.09-10.00(m, 1H), 9.24-9.16(m, 1H), 8.85-8.75(m, 2H), 8.48-8.40(m, 2H), 8.17-8.10(m, 1H), 8.08-8.03(m, 1H), 7.82-7.73(m, 1H), 7.09(s, 1H), 3.38(br. s., 6H), 1.59(d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.03-0.67(m, 6H). MS: 계산치 406(M+H) $^+$, 측정치 406(M+H) $^+$.

[0347] 실시예 4

[0348] 2-아미노-*N*8-페닐-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



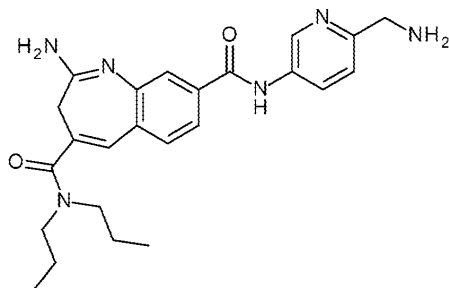
[0349]

[0350] 피리딘-3-아민 대신에 아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(30 mg)로서 실시예 4의 화합물을 수득하였다.

[0351] ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10.49-10.40(m, 1H), 9.96-9.87(m, 1H), 9.09-8.97(m, 1H), 8.03-7.91(m, 2H), 7.82-7.67(m, 3H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.20-7.09(m, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 3.31-3.14(m, 6H), 1.69-1.45(m, 4H), 1.04-0.69(m, 6H). MS: 계산치 405(M+H) $^+$, 측정치 405(M+H) $^+$.

[0352] 실시예 5

[0353] 2-아미노-*N*8-[6-(아미노메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



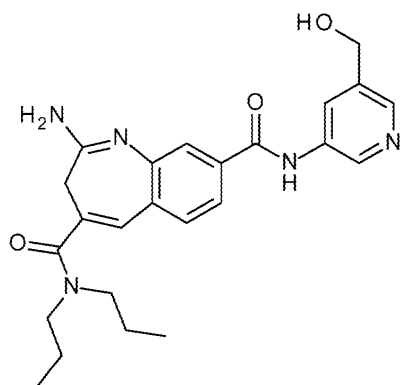
[0354]

[0355] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸((5-아미노피리딘-2-일)메틸)카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 회색 검(17 mg)으로서 실시예 5를 수득하였다.

[0356] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10.05(br. s., 1H), 9.22(s, 1H), 9.07(d, J = 2.01 Hz, 1H), 8.46(br. s., 3H), 8.30(dd, J = 2.26, 8.53 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.74(d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.66 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 4.18(d, J = 5.65 Hz, 2H), 3.29-3.39(m, 6H), 1.52-1.65(m, 4H), 0.74-0.98(m, 6H). MS: 계산치 435(M+H) $^+$, 측정치 435(M+H) $^+$.

[0357] 실시예 6

[0358] 2-아미노-*N*8-[5-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

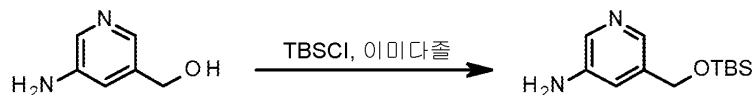


[0359]

[0360] 피리딘-3-아민 대신에 5-(((*t*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피리딘-3-아민(화합물 6A)을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 검(9.6 mg)으로서 실시예 6을 수득하였다.

[0361] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9.55-9.47(m, 1H), 8.85-8.78(m, 1H), 8.63-8.58(m, 1H), 8.14-8.04(m, 2H), 7.81-7.73(m, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 4.87-4.78(m, 2H), 3.56-3.38(m, 6H), 1.79-1.64(m, 4H), 1.10-0.86(m, 6H). MS: 계산치 436(M+H) $^+$, 측정치 436(M+H) $^+$.

[0362] 5-(((*t*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피리딘-3-아민(화합물 6A)의 제조



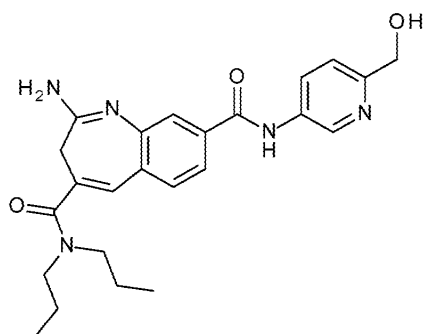
6A

[0363]

[0364] DMF(3 mL) 중 (5-아미노피리딘-3-일)메탄올(100 mg, 0.8 mmol) 및 이미다졸(160 mg, 2.4 mmol)의 혼합물에 0℃에서 TBSCl(145 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EA(3 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH₄Cl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 5-(((*t*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피리딘-3-아민(화합물 6A)(110 mg)을 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS: 계산치 239(M+H)⁺, 측정치 239(M+H)⁺.

[0365] 실시예 7

[0366] 2-아미노-*N*8-[6-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



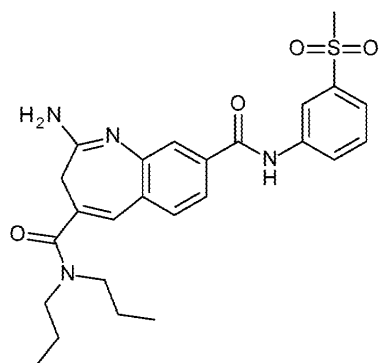
[0367]

[0368] (5-아미노피리딘-3-일)메탄올 대신에 (5-아미노피리딘-2-일)메탄올을 사용하여 실시예 6과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 검(17 mg)으로서 실시예 7을 수득하였다.

[0369] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 9.53(s, 1H), 8.82(d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.09(d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.76(d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.49(br. s., 4H), 3.42(s, 2H), 1.72(sxt, *J* = 7.38 Hz, 4H), 0.97(dd, *J* = 7.34, 14.87 Hz, 6H). MS: 계산치 436(M+H)⁺, 측정치 436(M+H)⁺.

[0370] 실시예 8

[0371] 2-아미노-*N*8-(3-메틸설폰일페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



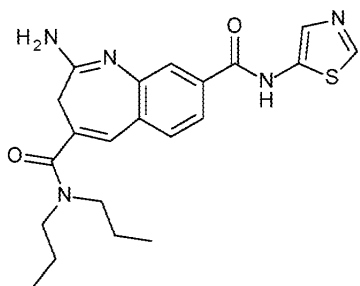
[0372]

[0373] 피리딘-3-아민 대신에 3-(메틸설폰일)-아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(12.1 mg)로서 실시예 8을 수득하였다.

[0374] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.52-8.44(m, 1H), 8.10-8.04(m, 1H), 8.04-7.98(m, 2H), 7.81-7.63(m, 3H), 7.14(s, 1H), 3.49(br. s., 4H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.18(s, 3H), 1.72(m, 4H), 0.99(br. s., 6H). MS: 계산치 483(M+H)⁺, 측정치 483(M+H)⁺.

[0375] 실시예 9

[0376] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-티아졸-5-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



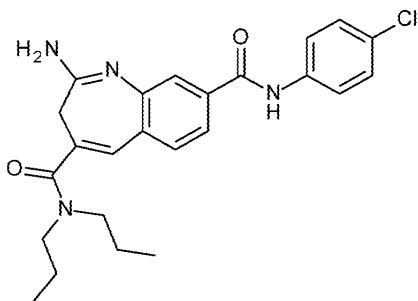
[0377]

[0378] 피리딘-3-아민 대신에 티아졸-5-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (17.4 mg)로서 실시예 9를 수득하였다.

[0379] ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 12.16-12.07(m, 1H), 10.02-9.92(m, 1H), 9.16-9.05(m, 1H), 8.73-8.67(m, 1H), 8.09-7.97(m, 2H), 7.94-7.87(m, 1H), 7.79-7.70(m, 1H), 7.10-7.00(m, 1H), 3.42-3.25(m, 6H), 1.67-1.48(m, 4H), 1.00-0.70(m, 6H). MS: 계산치 412(M+H)⁺, 측정치 412(M+H)⁺.

[0380] 실시예 10

[0381] 2-아미노-*N*8-(4-클로로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



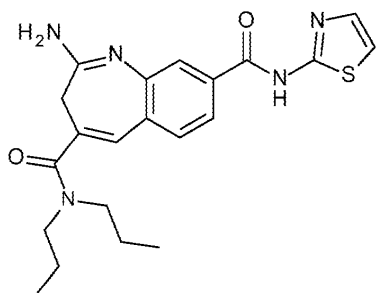
[0382]

[0383] 피리딘-3-아민 대신에 4-클로로아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (14.8 mg)로서 실시예 10을 수득하였다.

[0384] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.94-8.00(m, 2H), 7.69-7.78(m, 3H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.13(s, 1H), 3.50(br. s., 4H), 3.34(s, 2H), 1.72(sxt, J = 7.50 Hz, 4H), 0.98(br. s., 6H). MS: 계산치 439(M+H)⁺, 측정치 439(M+H)⁺.

[0385] 실시예 11

[0386] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-티아졸-2-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



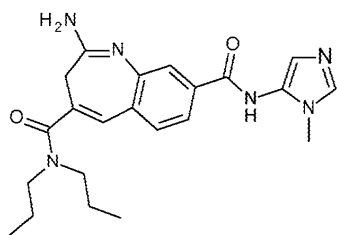
[0387]

[0388] 피리딘-3-아민 대신에 티아졸-2-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체 (44 mg)로서 실시예 11을 수득하였다.

[0389] ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm = 7.91(s, 1H), 7.87(d, J = 8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8 Hz, 1H), 7.50(d, J = 4 Hz, 1H), 7.18(d, J = 4 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 4.94(m, 2H), 3.44(m, 4H), 1.71-1.65(m, 4H), 0.96-0.89(m, 6H). MS: 계산치 412(M+H) $^+$, 측정치 412(M+H) $^+$.

[0390] 실시예 12

[0391] 2-아미노-*N*8-(3-메틸이미다졸-4-일)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



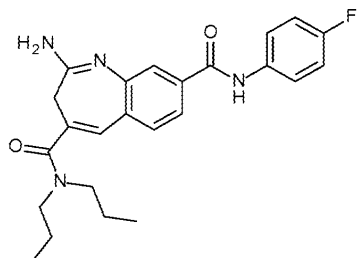
[0392]

[0393] 피리딘-3-아민 대신에 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(12 mg)로서 실시예 12를 수득하였다.

[0394] ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.99-8.92(m, 1H), 8.12-8.00(m, 2H), 7.79-7.72(m, 1H), 7.71-7.65(m, 1H), 7.17-7.09(m, 1H), 3.96-3.84(m, 3H), 3.58-3.37(m, 6H), 1.83-1.62(m, 4H), 1.09-0.86(m, 6H). MS: 계산치 409(M+H) $^+$, 측정치 409(M+H) $^+$.

[0395] 실시예 13

[0396] 2-아미노-*N*8-(4-플루오로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0397]

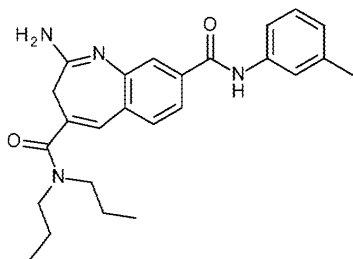
[0398] 피리딘-3-아민 대신에 4-플루오로아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(22 mg)로서 실시예 13을 수득하였다.

[0399] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.94-8.01(m, 2H), 7.67-7.79(m, 3H), 7.09-7.21(m, 3H), 3.49(br. s., 4H), 3.33-3.35(m, 2H), 1.72(sxt, J = 7.48 Hz, 4H), 0.97(br. s., 6H). MS: 계산치 423(M+H) $^+$, 측정치

423(M+H)⁺.

[0400] 실시예 14

[0401] 2-아미노-N8-(*m*-톨릴)-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



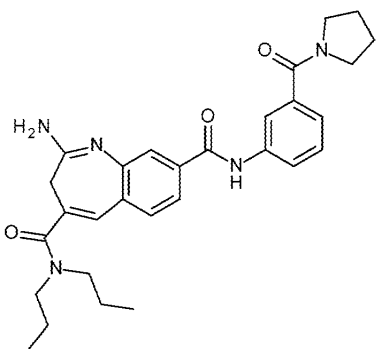
[0402]

[0403] 피리딘-3-아민 대신에 *m*-톨루이딘을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(38 mg)로서 실시예 14를 수득하였다.

[0404] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7.93-8.01(m, 2H), 7.67-7.74(m, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.28(t, *J* = 7.84 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 7.03(d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 3.49(br. s., 4H), 3.39(s, 2H), 2.39(s, 3H), 1.72(sxt, *J* = 7.45 Hz, 4H), 0.98(br. s., 6H). MS: 계산치 419(M+H)⁺, 측정치 419(M+H)⁺.

[0405] 실시예 15

[0406] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드

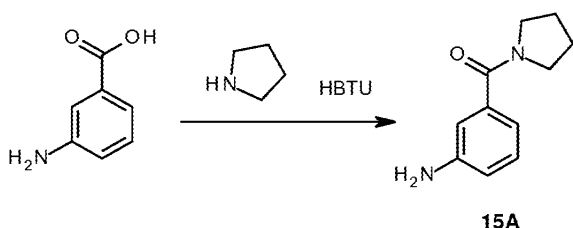


[0407]

[0408] 피리딘-3-아민 대신에 (3-아미노페닐)-(피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 15A)을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 김(15 mg)으로서 실시예 15를 수득하였다.

[0409] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7.94-8.04(m, 3H), 7.84(d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 7.49(t, *J* = 7.84 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 3.64(t, *J* = 6.90 Hz, 2H), 3.43-3.58(m, 6H), 3.40(s, 2H), 1.91-2.08(m, 4H), 1.66-1.78(m, 4H), 0.87-1.07(m, 6H). MS: 계산치 502(M+H)⁺, 측정치 502(M+H)⁺.

[0410] (3-아미노페닐)-(피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 15A)의 제조:



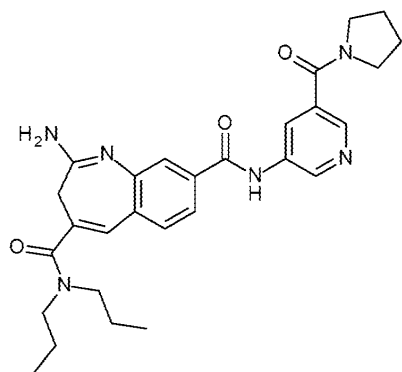
[0411]

[0412] DMF(50 mL) 중 3-아미노벤조산(500 mg, 3.6 mmol), HBTU(1.6 g, 4.3 mmol) 및 DIPEA(930 mg, 7.2 mmol)의 혼합

물에 0℃에서 피롤리딘(380 mg, 5.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 이를 포화 NH₄Cl(50 mL)로 급랭하고, H₂O(200 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 (3-아미노페닐)(피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 15A, 400 mg, 60%)을 수득하였다. MS: 계산치 191(M+H)⁺, 측정치 191(M+H)⁺.

[0413] 실시예 16

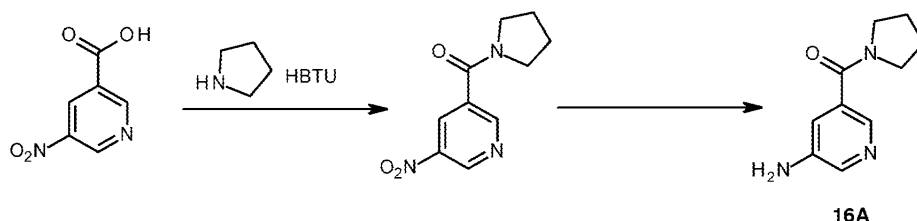
[0414] 2-아미노-N4,N4-다이프로필-N8-[5-(피롤리딘-1-카본일)-3-피리딜]-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



피리딘-3-아민 대신에 (5-아미노피리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 16A)을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 검(3.1 mg)으로서 실시예 16을 수득하였다.

¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ ppm = 9.39-9.32(m, 1H), 8.83-8.66(m, 2H), 8.13-8.02(m, 2H), 7.80-7.72(m, 1H), 7.18-7.11(m, 1H), 3.72-3.56(m, 4H), 3.55-3.43(m, 4H), 3.42-3.38(m, 2H), 2.14-1.93(m, 4H), 1.81-1.63(m, 4H), 1.08-0.81(m, 6H). MS: 계산치 503(M+H)⁺, 측정치 503(M+H)⁺.

[0418] (5-아미노피리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 16A)의 제조:

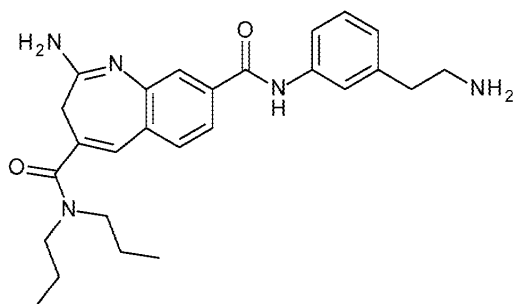


DCM(4 mL) 중 5-니트로피리딘-3-일(200 mg, 1.19 mmol)의 용액에 0℃에서 HBTU(544 mg, 1.43 mmol), DIPEA(307 mg, 2.38 mmol) 및 피롤리딘(101 mg, 1.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EA(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 목적인 생성물(5-니트로피리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(240 mg, 92%)을 수득하였다. MS: 계산치 222(M+H)⁺, 측정치 222(M+H)⁺.

MeOH(5 mL) 중 (5-니트로피리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(240 mg, 1.13 mmol)의 용액에 25℃에서 Pd/C(30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 H₂의 1 대기압하에 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 황색 고체로서 목적인 생성물 (5-아미노피리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 16A, 180 mg, 87%)을 수득하였다. MS: 계산치 192(M+H)⁺, 측정치 192(M+H)⁺.

[0422] 실시예 17

[0423] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



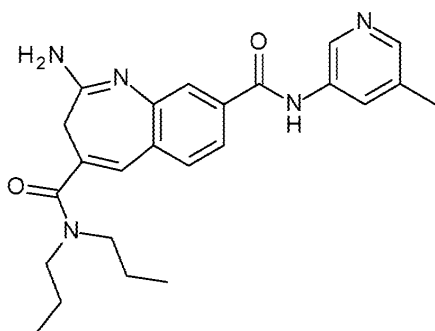
[0424]

[0425] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[2-(3-아미노페닐)에틸]카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(20 mg)로서 실시예 17을 수득하였다.

[0426] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.70-7.99(m, 3H), 7.50-7.68(m, 2H), 7.39(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90-7.07(m, 1H), 3.47(br. s., 4H), 3.33(dt, J = 3.1, 1.6 Hz, 2H), 3.14-3.27(m, 2H), 3.01(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54-1.81(m, 4H), 0.70-1.14(m, 6H). MS: 계산치 448(M+H) $^+$, 측정치 448(M+H) $^+$.

[0427] 실시예 18

[0428] 2-아미노-*N*8-(5-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



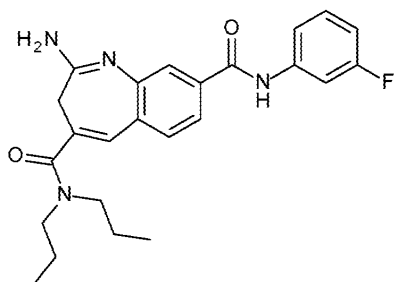
[0429]

[0430] 피리딘-3-아민 대신에 5-메틸피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(12.5 mg)로서 실시예 18을 수득하였다.

[0431] ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 10.39-10.32(m, 1H), 8.79-8.72(m, 1H), 8.18-8.05(m, 2H), 7.70-7.63(m, 1H), 7.52-7.37(m, 2H), 6.98-6.85(m, 2H), 6.81-6.75(m, 1H), 3.31-3.28(m, 4H), 2.77-2.70(m, 2H), 2.36-2.29(m, 3H), 1.66-1.47(m, 4H), 0.97-0.66(m, 6H). MS: 계산치 420(M+H) $^+$, 측정치 420(M+H) $^+$.

[0432] 실시예 19

[0433] 2-아미노-*N*8-(3-플루오로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



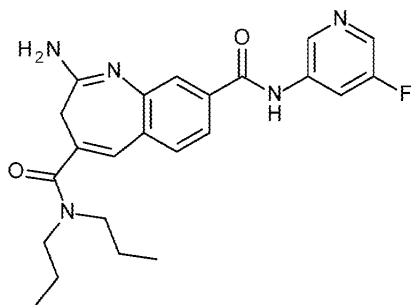
[0434]

[0435] 피리딘-3-아민 대신에 3-플루오로아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(50 mg)로서 실시예 19를 수득하였다.

[0436] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10.6(brs, 1H), 9.89(brs, 1H), 8.98(brs, 1H), 8.00-7.92(m, 2H), 7.80-7.69(m, 2H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.47-7.30(m, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 7.02-6.95(m, 1H), 3.30-3.28(m, 6H), 1.61-1.58(m, 4H), 0.92-0.83(m, 6H). MS: 계산치 423(M+H) $^+$, 측정치 423(M+H) $^+$.

[0437] 실시예 20

[0438] 2-아미노-*N*8-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



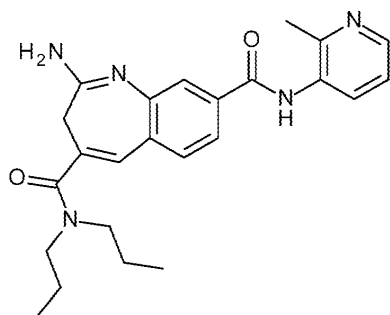
[0439]

[0440] 피리딘-3-아민 대신에 5-플루오로피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(8 mg)로서 실시예 20을 수득하였다.

[0441] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9.32(br. s., 1H), 8.55-8.83(m, 2H), 8.03-8.16(m, 2H), 7.76(d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.10-7.18(m, 1H), 3.49(br. s., 4H), 3.42(br. s., 2H), 1.72(sxt, J = 7.28 Hz, 4H), 0.97(d, J = 10.67 Hz, 6H). MS: 계산치 424(M+H) $^+$, 측정치 424(M+H) $^+$.

[0442] 실시예 21

[0443] 2-아미노-*N*8-(2-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



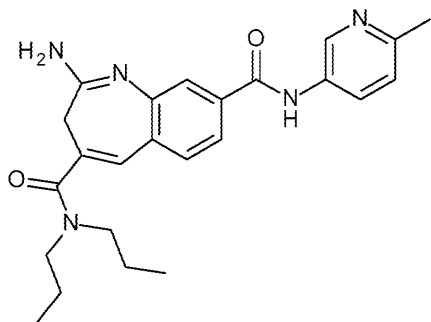
[0444]

[0445] 피리딘-3-아민 대신에 2-메틸피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 검(60 mg)으로서 실시예 21을 수득하였다.

[0446] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 11.01(br. s., 1H), 10.04(br. s., 1H), 9.22(br. s., 1H), 8.64-8.71(m, 1H), 8.55(br. s., 1H), 8.01-8.13(m, 2H), 7.90(br. s., 1H), 7.76(d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 3.37(br. s., 6H), 2.66-2.75(m, 3H), 1.53-1.65(m, 4H), 0.75-0.98(m, 6H). MS: 계산치 420(M+H) $^+$, 측정치 420(M+H) $^+$.

[0447] 실시예 22

[0448] 2-아미노-*N*8-(6-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



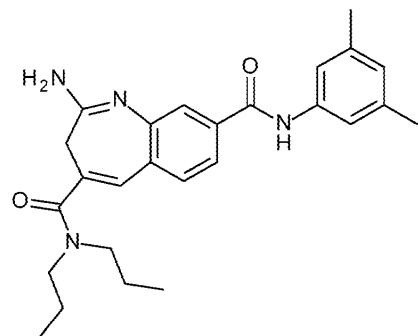
[0449]

[0450] 피리딘-3-아민 대신에 6-메틸피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(34.3 mg)로서 실시예 22를 수득하였다.

[0451] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 11.33-11.23(m, 1H), 10.02-9.94(m, 1H), 9.22-9.08(m, 2H), 8.64-8.55(m, 1H), 8.12-8.01(m, 2H), 7.84-7.73(m, 2H), 7.10-7.05(m, 1H), 3.36-3.24(m, 6H), 2.71-2.64(m, 3H), 1.67-1.52(m, 4H), 1.00-0.72(m, 6H). MS: 계산치 420(M+H) $^+$, 측정치 420(M+H) $^+$.

[0452] 실시예 23

[0453] 2-아미노-*N*8-(3,5-다이메틸페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



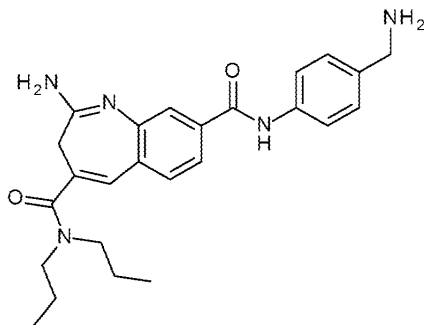
[0454]

[0455] 피리딘-3-아민 대신에 3,5-다이메틸아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(16 mg)로서 실시예 23을 수득하였다.

[0456] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7.77(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34(s, 2H), 6.99(s, 1H), 6.85(s, 1H), 3.35-3.61(m, 4H), 3.21-3.23(m, 2H), 2.35(m, 6H), 1.49-1.86(m, 4H), 0.59-1.20 ppm(m, 6H). MS: 계산치 433(M+H) $^+$, 측정치 433(M+H) $^+$.

[0457] 실시예 24

[0458] 2-아미노-*N*8-[4-(아미노메틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



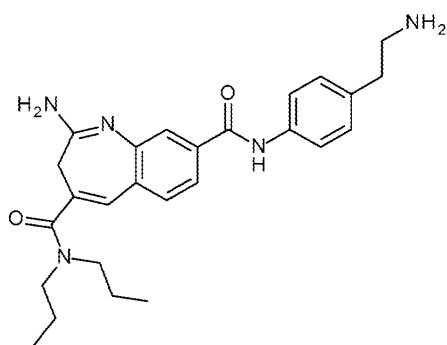
[0459]

[0460] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[(4-아미노페닐)메틸]카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(4 mg)로서 실시예 24를 수득하였다.

[0461] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.84(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.57(m, 3H), 6.88-7.03(m, 1H), 4.04-4.21(m, 2H), 3.37-3.54(m, 4H), 3.31(m, 2H), 1.54-1.80(m, 4H), 0.65-1.11 ppm(m, 6H). MS: 계산치 $434(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $434(\text{M}+\text{H})^+$.

[0462] 실시예 25

[0463] 2-아미노-*N*8-[4-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



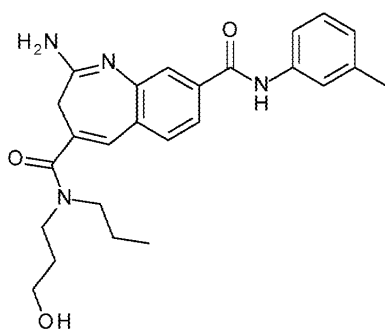
[0464]

[0465] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[2-(4-아미노페닐)에틸]카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(4 mg)로서 실시예 25를 수득하였다.

[0466] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.86-8.00(m, 2H), 7.57-7.80(m, 3H), 7.34(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 3.49(m, 4H), 3.12-3.27(m, 2H), 2.90-3.07(m, 2H), 2.84(m, 4H), 1.72(m, 2H), 0.96 ppm(m, 6H). MS: 계산치 $448(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $448(\text{M}+\text{H})^+$.

[0467] 실시예 26

[0468] 2-아미노-*N*4-(3-하이드록시프로필)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



[0469]

[0470] 상세한 합성 경로는 하기 반응식 5에서 제공된다.

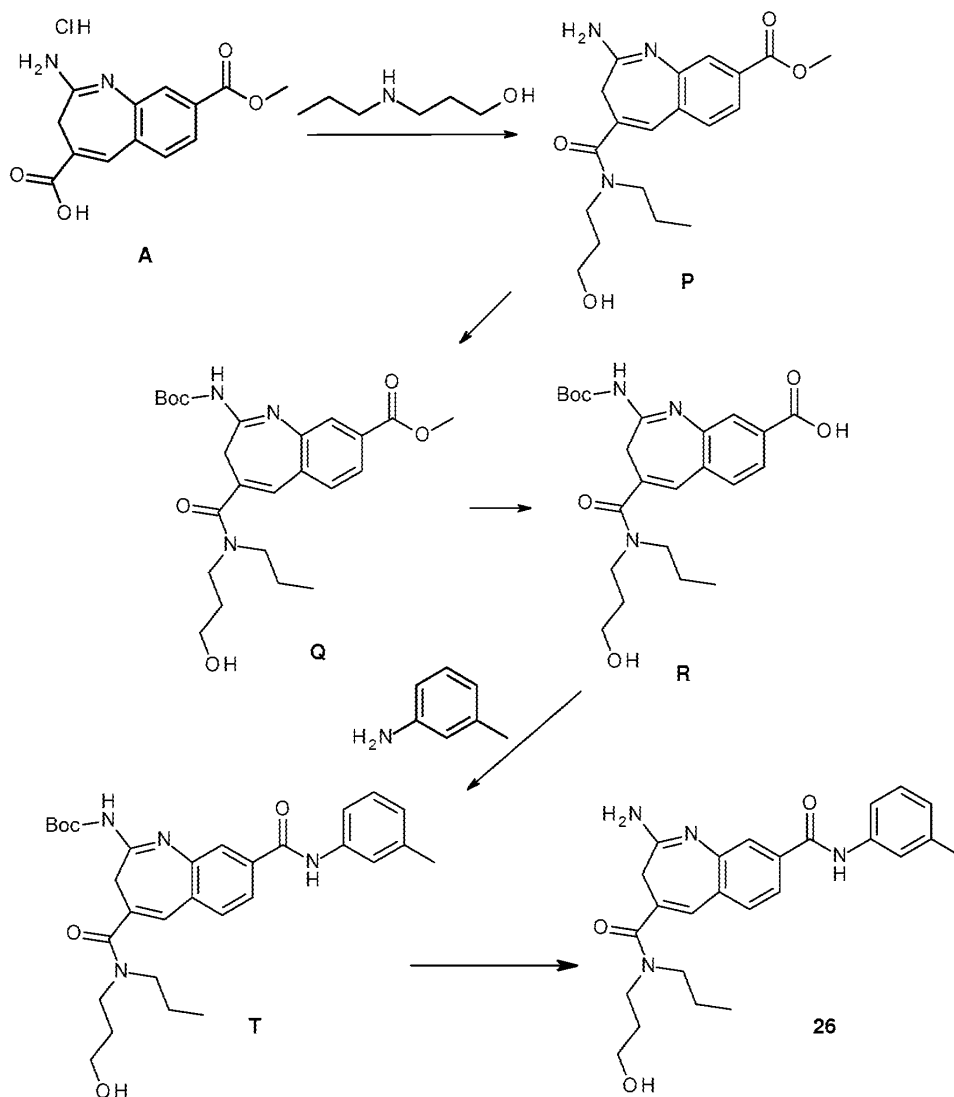
[0471] 화합물 P의 제조

[0472] DMF(50 mL) 중 2-아미노-8-(메톡시카본일)-3*H*-벤조[b]아제핀-4-카복실산 하이드로클로라이드(화합물 A, 2.0 g, 6.7 mmol)의 용액에 0°C에서 HBTU(3.1 g, 8.1 mmol), DIPEA(3.4 g, 26.8 mmol) 및 3-(프로필아미노)프로판-1-올(870 mg, 7.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반한 후, 물(100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EA(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1 내지 0:1)로 정제하여 황색 오일로서 목적한 생성물 메틸 2-아미노-4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-3*H*-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 P, 2 g)를 수득하였다. MS: 계산치 $360(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $360(\text{M}+\text{H})^+$.

[0473] 화합물 Q의 제조

[0474] DCM(50 mL) 중 메틸 2-아미노-4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 P, 2.0 g, 5.56 mmol)의 용액에 0℃에서 TEA(1.1 g, 11.12 mmol) 및 Boc_2O (218 mg, 8.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 24 시간 동안 교반한 후, 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 목적인 생성물 메틸 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 Q, 1.3 g)를 수득하였다. MS: 계산치 $460(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $460(\text{M}+\text{H})^+$.

[0475] [반응식 5]



[0476]

[0477] 화합물 R의 제조

[0478] THF/ H_2O (1/1, 2 mL) 중 메틸 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실레이트(화합물 Q, 100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 0℃에서 수성 LiOH(1 M, 0.3 mL, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 가온하고 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(10 mL)에 붓고, 수성 시트르산(5%)을 사용하여 pH 5로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 고체로서 조질 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실산(화합물 R, 70 mg)을 수득하였다. MS: 계산치 $450(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $450(\text{M}+\text{H})^+$.

[0479] 화합물 T의 제조

[0480] DMF(1 mL) 중 2-((*t*-부톡시카본일)아미노)-4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-3*H*-벤조[b]아제핀-8-카복실산(화합물 R, 30 mg, 0.067 mmol)의 용액에 EDCI(32 mg, 0.167 mmol), HOBT(11 mg, 0.084 mmol), DIEA(35 mg, 0.268 mmol), DMAP(2 mg, 0.017 mmol) 및 *m*-톨루이딘(11 mg, 0.101 mmol)을 연속하여 첨가하였다. 반응 생성물을 25℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 이를 빙수(10 mL)에 붓고, EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 시트르산(5%) 및 수성 Na₂CO₃으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 여액을 진공에서 농축하여 황색 고체로서 *t*-부틸(4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-8-(*m*-톨릴카바모일)-3*H*-벤조[b]아제핀-2-일)카바메이트(화합물 T, 30 mg, 조질)를 수득하였다. MS: 계산치 535(M+H)⁺, 측정치 535(M+H)⁺.

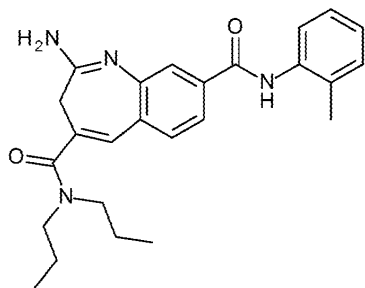
[0481] 실시예 26의 제조

[0482] DCM(0.8 mL) 중 *t*-부틸(4-((3-하이드록시프로필)(프로필)카바모일)-8-(*m*-톨릴-카바모일)-3*H*-벤조[b]아제핀-2-일)카바메이트(화합물 T, 30 mg, 0.058 mmol)의 용액에 0℃에서 DCM(0.2 mL) 중 TFA(128 mg, 0.123 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 생성물을 25℃에서 4 내지 5 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 포화 NaHCO₃을 사용하여 pH 8로 염기성화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 조제용-HPLC로 정제하여 황색 고체로서 2-아미노-*N*8-(5-메틸-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드(실시예 26, 1.6 mg)를 수득하였다.

[0483] ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.03-7.87(m, 2H), 7.77-7.67(m, 1H), 7.58-7.44(m, 2H), 7.33-7.22(m, 1H), 7.17-7.11(m, 1H), 7.07-6.99(m, 1H), 3.80-3.43(m, 6H), 3.42-3.36(m, 2H), 2.49-2.28(m, 3H), 1.97-1.84(m, 2H), 1.80-1.64(m, 2H), 1.09-0.86(m, 3H). MS: 계산치 435(M+H)⁺, 측정치 435(M+H)⁺.

[0484] 실시예 27

[0485] 2-아미노-*N*8-(*o*-톨릴)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드



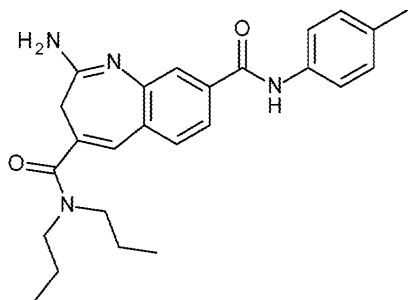
[0486]

[0487] 피리딘-3-아민 대신에 *o*-톨루이딘을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 검(12 mg)으로서 실시예 27을 수득하였다.

[0488] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.99(d, *J* = 7.91 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.64(d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 7.22-7.32(m, 1H), 7.11-7.17(m, 1H), 6.85(s, 1H), 3.48(br. s., 4H), 2.81(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.63-1.74(m, 4H), 0.89-1.03(m, 6H). MS: 계산치 419(M+H)⁺, 측정치 419(M+H)⁺.

[0489] 실시예 28

[0490] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-(*p*-톨릴)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



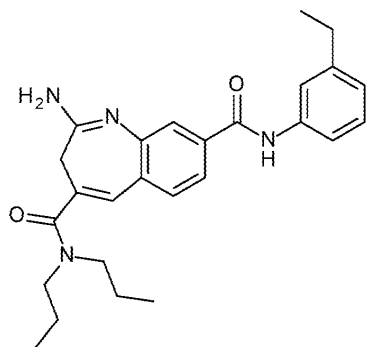
[0491]

[0492] 피리딘-3-아민 대신에 *p*-톨루이딘을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(43.7 mg)로서 실시예 28을 수득하였다.

[0493] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10.42(br, 1H), 10.01(br, 1H), 9.21(br, 1H), 7.92-8.01(m, 2H), 7.62-7.74(m, 3H), 7.11-7.23(d, 2H), 7.04(s, 1H), 3.25-3.37(m, 6H), 2.28(s, 3H), 1.48-1.66(m, 4H), 0.66-1.06(d, 6H). MS: 계산치 419(M+H) $^+$, 측정치 419(M+H) $^+$.

[0494] 실시예 29

[0495] 2-아미노-*N*8-(3-에틸페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



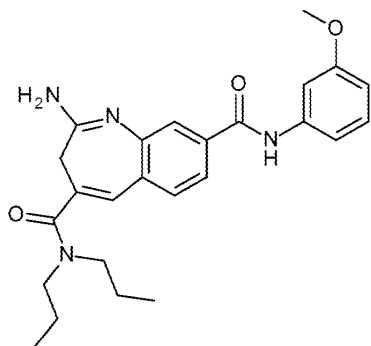
[0496]

[0497] 피리딘-3-아민 대신에 3-에틸아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(35 mg)로서 실시예 29를 수득하였다.

[0498] ^1H NMR(400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm = 7.96(s, 1H), 7.67(d, J = 1.63 Hz, 1H), 7.63(dd, J = 1.88, 8.03 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.47(d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.02(d, J = 7.65 Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 3.48(br. s., 4H), 2.81(s, 2H), 2.69(q, J = 7.61 Hz, 2H), 1.69(qd, J = 7.47, 14.98 Hz, 4H), 1.28(t, J = 7.59 Hz, 3H), 0.95(t, J = 7.15 Hz, 6H). MS: 계산치 433(M+H) $^+$, 측정치 433(M+H) $^+$.

[0499] 실시예 30

[0500] 2-아미노-*N*8-(3-메톡시페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



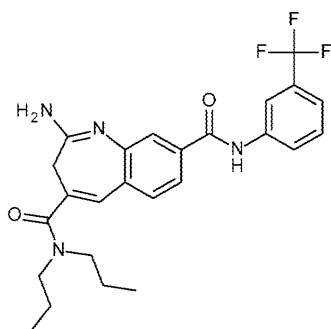
[0501]

[0502] 피리딘-3-아민 대신에 3-메톡시아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (30.9 mg)로서 실시예 30을 수득하였다.

[0503] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 10.47(br, 1H), 10.02(br, 1H), 9.2(br, 1H), 7.93-8.02(m, 2H), 7.67-7.74(d, 1H), 7.46-7.52(t, 1H), 7.36-7.44(m, 1H), 7.23-7.31(t, 1H), 7.04(s, 1H), 6.67-6.75(dd, 1H), 3.76(s, 3H), 3.35(m, 6H), 1.49-1.65(m, 4H), 0.70-0.98(d, 6H). MS: 계산치 $435(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $435(\text{M}+\text{H})^+$.

[0504] 실시예 31

[0505] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



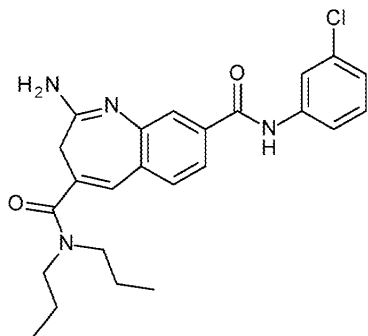
[0506]

[0507] 피리딘-3-아민 대신에 3-(트라이플루오로메틸)-아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 검(12 mg)으로서 실시예 31을 수득하였다.

[0508] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8.20(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.86(d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 1.88, 8.16 Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.42(d, J = 8.16 Hz, 2H), 6.84(s, 1H), 3.36-3.57(m, 4H), 2.81(s, 2H), 1.69(qd, J = 7.47, 14.98 Hz, 4H), 0.95(t, J = 7.22 Hz, 6H). MS: 계산치 $473(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $473(\text{M}+\text{H})^+$.

[0509] 실시예 32

[0510] 2-아미노-*N*8-(3-클로로페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



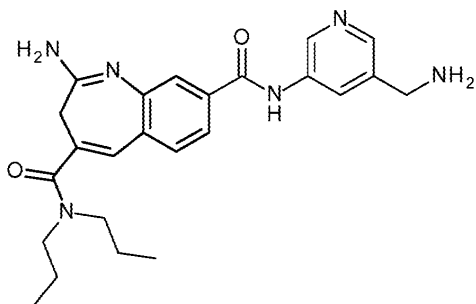
[0511]

[0512] 피리딘-3-아민 대신에 3-클로로아닐린을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (21.8 mg)로서 실시예 32를 수득하였다.

[0513] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8.05(s, 1H), 7.85(t, J = 2.01 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 1.94, 8.09 Hz, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.41(d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.14(ddd, J = 0.94, 1.98, 8.00 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 3.49(d, J = 13.93 Hz, 4H), 2.80(s, 2H), 1.69(qd, J = 7.35, 14.98 Hz, 4H), 0.95(t, J = 7.15 Hz, 6H). MS: 계산치 439(M+H) $^+$, 측정치 439(M+H) $^+$.

[0514] 실시예 33

[0515] 2-아미노-*N*8-[5-(아미노메틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드

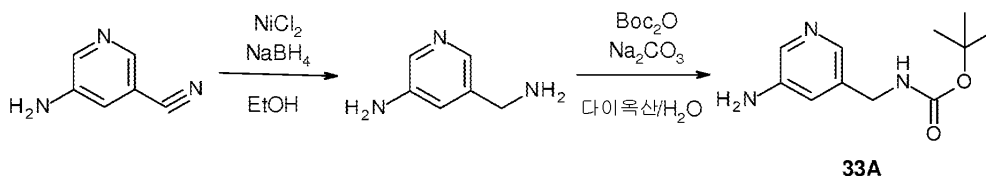


[0516]

[0517] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[(5-아미노-3-피리딜)메틸]카바메이트(화합물 33A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(56.5 mg)로서 실시예 33을 수득하였다.

[0518] ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm = 8.85(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82(d, J = 8 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 4.89(m, 2H), 4.23(s, 2H), 3.45(m, 4H), 1.72-1.67(m, 4H), 0.98-0.90(m, 6H). MS: 계산치 435(M+H) $^+$, 측정치 435(M+H) $^+$.

[0519] *t*-부틸 *N*-[(5-아미노-3-피리딜)메틸]카바메이트(화합물 33A)의 제조:



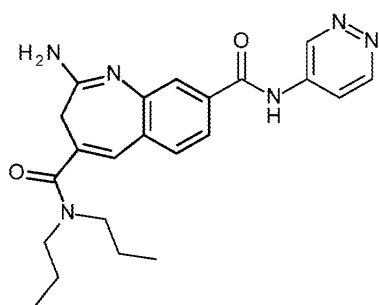
[0520]

[0521] 에탄올(8 mL) 중 5-아미노피리딘-3-카보니트릴(238 mg, 2.0 mmol), 무수 NiCl_2 (259 mg, 2.0 mmol)의 교반된 용액에 25°C에서 NaBH_4 (303 mg, 8.0 mmol)를 적가하였다. 8 시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 후속 단계에서 직접 사용하였다. 5-(아미노메틸)피리딘-3-아민(진갈색 오일, 277 mg). MS: 계산치 124(M+H) $^+$, 측정치 124(M+H) $^+$.

[0522] 다이옥산(8 mL) 및 H₂O(8 mL) 중 조질 5-(아미노메틸)피리딘-3-아민(277 mg)의 용액에 Na₂CO₃(954 mg, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 잠시 동안 교반한 후, Boc₂O(1.47 g, 6.7 mmol)를 첨가하였다. 3.5 시간 후, 혼합물을 물로 희석하고, EA(25 mL x 3) 및 DCM(25 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 주황색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:0 내지 1:1)로 정제하여 주황색 점착성 고체로서 목적인 생성물 *t*-부틸 *N*-[(5-아미노-3-피리딜)메틸]카바메이트(화합물 33A, 92 mg, 2 단계에 대한 수율 21%)을 수득하였다. MS: 계산치 224(M+H)⁺, 측정치 224(M+H)⁺.

[0523] 실시예 34

[0524] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이프로필-*N*8-피리다진-4-일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



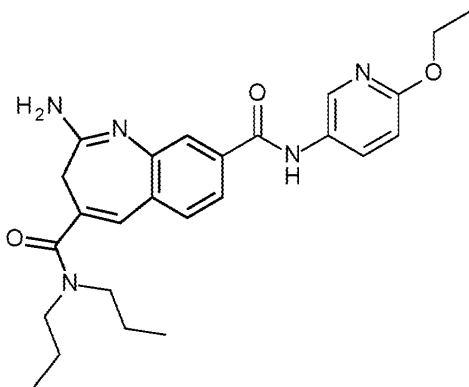
[0525]

[0526] 피리딘-3-아민 대신에 피리다진-4-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(30.5 mg)로서 실시예 34를 수득하였다.

[0527] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 9.50(s, 1H), 9.05(d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.29-8.27(m, 1H), 7.80(s, 1H), 7.72-7.69(m, 1H), 7.54(d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 4.87(m, 2H), 3.44(t, *J* = 8 Hz, 4H), 1.71-1.66(m, 4H), 0.96-0.90(m, 6H). MS: 계산치 407(M+H)⁺, 측정치 407(M+H)⁺.

[0528] 실시예 35

[0529] 2-아미노-*N*8-(6-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



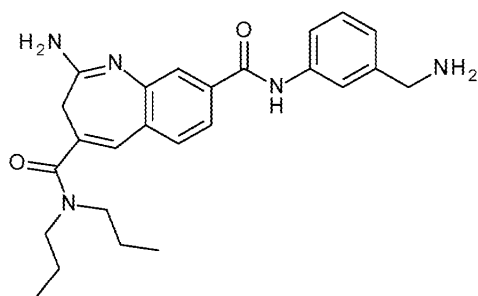
[0530]

[0531] 피리딘-3-아민 대신에 6-에톡시피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(6 mg)로서 실시예 35를 수득하였다.

[0532] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.76(brs, 1H), 8.35(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 2H), 7.74(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 4.46(q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.50(brs, 4H), 3.40(s, 2H), 1.80-1.65(m, 4H), 1.49(t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97(brs, 6H). MS: 계산치 450(M+H)⁺, 측정치 450(M+H)⁺.

[0533] 실시예 36

[0534] 2-아미노-*N*8-[3-(아미노페닐)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



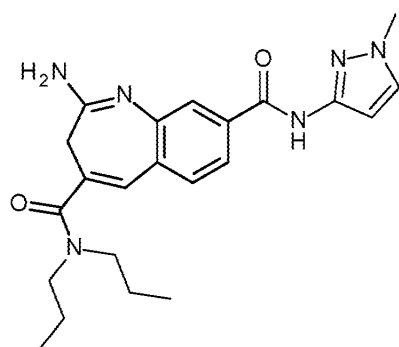
[0535]

[0536] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[(3-아미노페닐)메틸]카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(6 mg)로서 실시예 36을 수득하였다.

[0537] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7.86-8.05(m, 3H), 7.61-7.75(m, 2H), 7.50(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 4.17(s, 2H), 3.49(br. s., 4H), 2.83(s, 2H), 1.51-1.76(m, 4H), 0.96 ppm(br. s., 6H). MS: 계산치 434(M+H) $^+$, 측정치 434(M+H) $^+$.

[0538] 실시예 37

[0539] 2-아미노-*N*8-(1-메틸피라졸-3-일)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



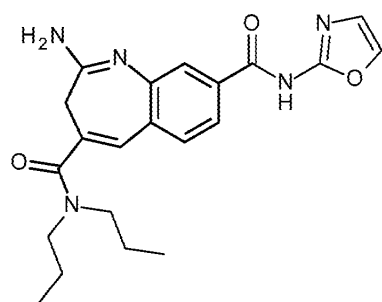
[0540]

[0541] 피리딘-3-아민 대신에 1-메틸피라졸-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(38.6 mg)로서 실시예 37을 수득하였다.

[0542] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.90-7.88(m, 2H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.63(s, 1H), 4.87(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.46(br. s., 4H), 1.75-1.65(m, 4H), 0.96-0.93(m, 6H). MS: 계산치 409(M+H) $^+$, 측정치 409(M+H) $^+$.

[0543] 실시예 38

[0544] 2-아미노-*N*8-옥사졸-2-일-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



[0545]

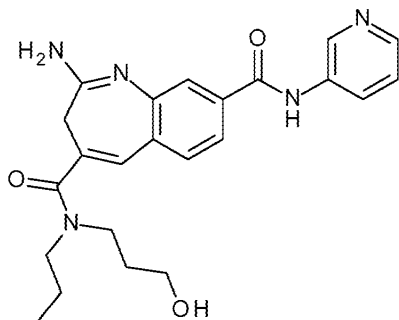
[0546] 피리딘-3-아민 대신에 옥사졸-2-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체

(15.3 mg)로서 실시예 38을 수득하였다.

[0547] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.95(s, 1H), 7.91(d, J = 8 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.63(d, J = 8 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.06(s, 1H), 4.87(m, 2H), 3.46(br.s., 4H), 1.72-1.67(m, 4H), 0.96-0.92(m, 6H). MS: 계산치 396(M+H) $^+$, 측정치 396(M+H) $^+$.

[0548] 실시예 39

[0549] 2-아미노-*N*4-(3-하이드록시프로필)-*N*4-프로필-*N*8-(3-피리딜)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



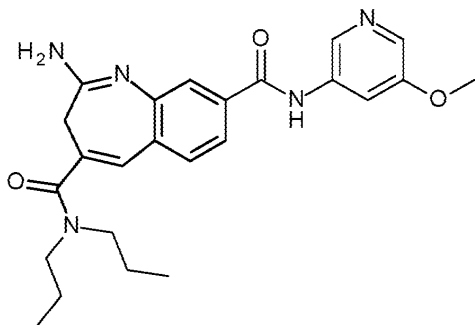
[0550]

[0551] *m*-톨루이딘 대신에 피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(4.3 mg)로서 실시예 39를 수득하였다.

[0552] ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9.63(brs, 1H), 8.87(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.66(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18-7.99(m, 3H), 7.78(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 3.62(d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.49-3.33(m, 4H), 1.91(br s., 2H), 1.73(d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.97(br s., 3H). MS: 계산치 422(M+H) $^+$, 측정치 422(M+H) $^+$.

[0553] 실시예 40

[0554] 2-아미노-*N*8-(5-메톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



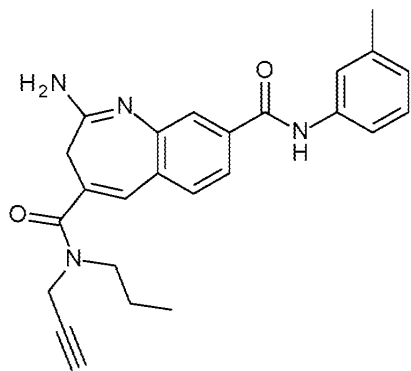
[0555]

[0556] 피리딘-3-아민 대신에 5-메톡시피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(33.6 mg)로서 실시예 40을 수득하였다.

[0557] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.49(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.73(d, J = 8 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 4.87(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.44(t, J = 8 Hz, 4H), 1.72-1.66(m, 4H), 0.96-0.90(m, 6H). MS: 계산치 436(M+H) $^+$, 측정치 436(M+H) $^+$.

[0558] 실시예 41

[0559] 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-*N*4-프로프-2-인일-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드

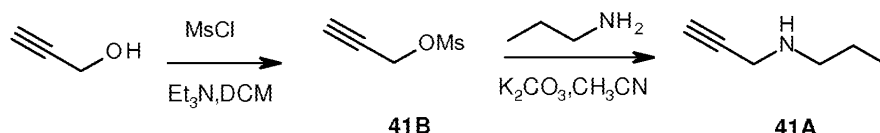


[0560]

[0561] 3-(프로필아미노)프로판-1-올 대신에 *N*-프로필프로프-2-인-1-아민(화합물 41A)을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(63 mg)로서 실시예 41을 수득하였다.

[0562] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.99-7.90(m, 2H), 7.73-7.65(m, 1H), 7.57-7.45(m, 2H), 7.26(t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05-6.97(m, 1H), 4.35(brs, 2H), 3.58(brs, 2H), 3.39(s, 2H), 2.90(brs, 1H), 2.37(s, 3H), 1.76(qd, J = 7.4, 14.9 Hz, 2H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H). MS: 계산치 $415(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $415(\text{M}+\text{H})^+$.

[0563] 화합물 41A의 제조:

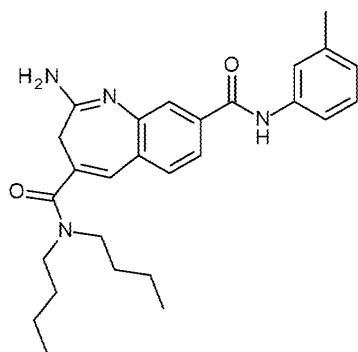


[0564]

[0565] DCM(30 mL) 중 프로프-2-인-1-올(1.0 g, 20.0 mmol)의 용액에 Et_3N (3.02 g, 29.9 mmol)을 첨가하였다. 이어서, MsCl (2.3 g, 19.97 mmol)을 0°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0°C 에서 교반한 후, 이를 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 오일로서 프로프-2-인-1-일 메탄설포네이트(화합물 41B, 2.2 g, 82%)를 수득하고, 이를 CH_3CN (2 mL)에 용해하고, 0°C 에서 CH_3CN (30 mL) 중 (1.94 g, 32.8 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 25°C 에서 12 시간 동안 교반한 후, 이를 물(50 mL)에 붓고 DCM(100 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 오일로서 *N*-프로필프로프-2-인-1-아민(화합물 41A, 0.5 g, 31.4%)을 수득하였다.

[0566] 실시예 42

[0567] 2-아미노-*N*4,*N*4-다이부틸-*N*8-(*m*-톨릴)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0568]

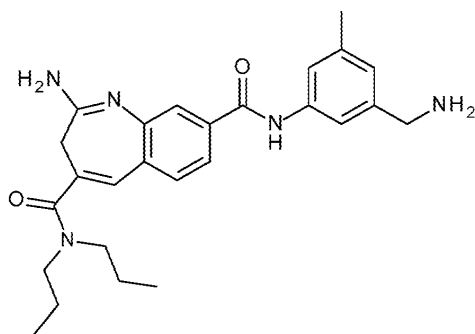
[0569] 3-(프로필아미노)프로판-1-올 대신에 *N*-부틸부탄-1-아민을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(33.6 mg)로서 실시예 42를 수득하였다.

[0570] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.96-7.94(m, 2H), 7.73-7.65(m, 1H), 7.57-7.46(m, 2H), 7.30-7.22(m, 1H), 7.12(s, 1H), 7.02(d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.50(br s, 4H), 3.37(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.66(q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.49-1.25(m, 4H), 0.97(br s, 6H). MS: 계산치 447(M+H)⁺, 측정치 447(M+H)⁺.

[0571] 실시예 43

[0572] 2-아미노-*N*8-[3-(아미노메틸)-5-메틸페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

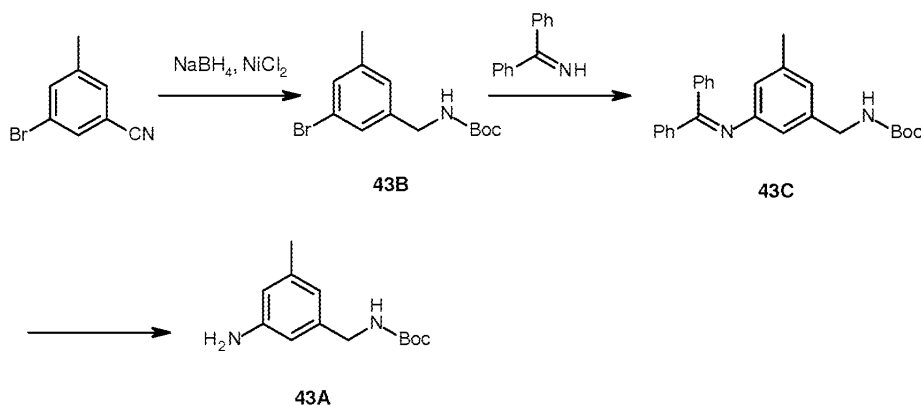
[0573]



[0574] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 3-아미노-5-메틸벤질카바메이트(화합물 43A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(45 mg)로서 실시예 43을 수득하였다.

[0575] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.03(s, 1H), 8.00(dd, J = 1.63, 8.16 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.73(d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.57(br. s., 1H), 7.14(d, J = 3.89 Hz, 2H), 4.13(s, 2H), 3.49(br. s., 4H), 3.41(s, 2H), 2.43(s, 3H), 1.72(sxt, J = 7.43 Hz, 4H), 0.87-1.08(m, 6H). MS: 계산치 448(M+H)⁺, 측정치 448(M+H)⁺.

[0576] *t*-부틸 3-아미노-5-메틸벤질카바메이트(화합물 43A)의 제조:



[0577]

[0578] a) 화합물 43B의 제조

[0579] MeOH(40 mL) 중 3-브로모-5-메틸벤조니트릴(1.0 g, 5.12 mmol)의 용액에 -20℃에서 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (121 mg, 0.51 mmol), Boc_2O (1.35 g, 6.20 mmol) 및 NaBH_4 (780 mg, 20.5 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 2 시간 동안 0 내지 10℃에서 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl (120 mL)로 급랭하고, H_2O (200 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 백색 고체로서 *t*-부틸 3-브로모-5-메틸벤질카바메이트(화합물 43B, 1.3 g, 86.7%)를 수득하였다. MS: 계산치 300(M+H)⁺, 측정치 300(M+H)⁺.

[0580] b) 화합물 43C의 제조

[0581] 톨루엔(50 mL) 중 *t*-부틸 3-브로모-5-메틸벤질카바메이트(화합물 43B, 2.0 g, 6.7 mmol) 및 다이페닐메탄이민(화합물 43C, 1.44 g, 8.0 mmol)의 용액에 20℃에서 Cs_2CO_3 (4.3 g, 13.4 mmol), BINAP(833 mg, 1.34 mmol) 및

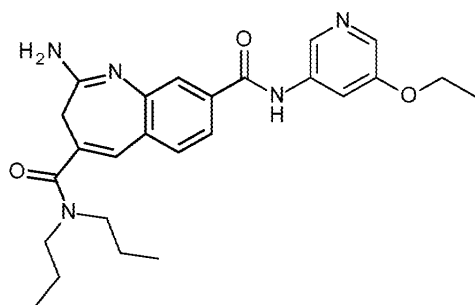
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반한 후, 이를 포화 NH_4Cl (50 mL)로 급랭하고, H_2O (100 mL)로 희석하고, EA (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 10:1)로 정제하여 황색 오일로서 *t*-부틸 3-((다이페닐메틸렌)아미노)-5-메틸벤질카바메이트 (화합물 43C, 1.2 g, 46.1%)를 수득하였다. MS: 계산치 401(M+H)⁺, 측정치 401(M+H)⁺.

[0582] c) 화합물 43A의 제조

[0583] MeOH (50 mL) 중 *t*-부틸 3-((다이페닐메틸렌)아미노)-5-메틸벤질카바메이트 (화합물 43C, 1.2 g, 3.0 mmol)의 용액에 0°C에서 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (639 mg, 9.0 mmol) 및 NaOAc (1.2 g, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 15°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl (80 mL)로 급랭하고, H_2O (100 mL)로 희석하고, EA (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 5:1)로 정제하여 황색 오일로서 *t*-부틸 3-아미노-5-메틸벤질카바메이트 (화합물 43A, 500 mg, 70%)를 수득하였다. MS: 계산치 237(M+H)⁺, 측정치 237(M+H)⁺.

[0584] 실시예 44

[0585] 2-아미노-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사아미드



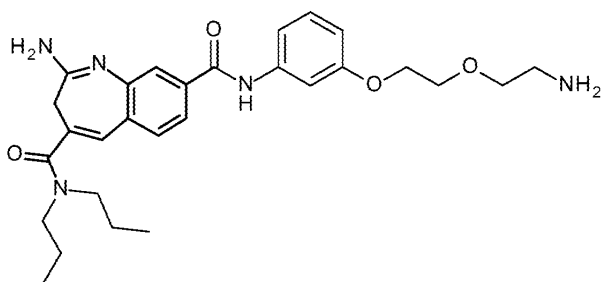
[0586]

[0587] 피리딘-3-아민 대신에 5-에톡시피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체 (44.5 mg)로서 실시예 44를 수득하였다.

[0588] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.48(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.80-7.79(m, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.56-7.53(s, 1H), 6.98-6.97(m, 1H), 4.85(m, 2H), 4.16(q, *J* = 8 Hz, 2H), 3.44(t, *J* = 8 Hz, 4H), 1.72-1.66(m, 4H), 1.45(t, *J* = 8 Hz, 3H), 0.96-0.91(m, 6H). MS: 계산치 450(M+H)⁺, 측정치 450(M+H)⁺.

[0589] 실시예 45

[0590] 2-아미노-*N*8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사아미드



[0591]

[0592] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[2-[2-(3-아미노에톡시)에톡시]에틸]카바메이트 (화합물 45C)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체 (52 mg)로서 실시예 45를 수득하였다.

HOCH2CH2OCH2CH2NH2
 $\xrightarrow[\text{아세톤}]{\text{Boc}_2\text{O}, \text{TEA}}$
HOCH2CH2OCH2CH2NC(=O)OC(C)(C)C +
Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1
 $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{DIAD}, \text{PPh}_3}$

45A

Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1OCH2CH2OCH2CH2NC(=O)OC(C)(C)C
 $\xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}}$
Nc1ccc(OCH2CH2OCH2CH2NC(=O)OC(C)(C)C)cc1

45B **45C**

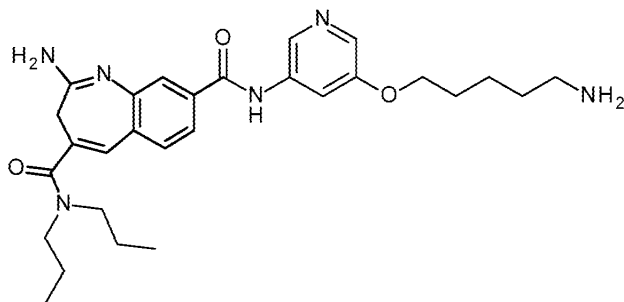
[0597] 아세톤(10 mL) 중 2-(2-아미노에톡시)에탄올(1 g, 943 μ l, 9.5 mmol) 및 TEA(1.44 g, 1.99 mL, 14.3 mmol)의 교반된 용액에 주위 온도에서 (Boc)₂O(3.11 g, 3.31 mL, 14.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 14 시간 동안 교반한 후, 이를 농축하여 담황색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 담황색 오일로서 *t*-부틸 *N*-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카바메이트(1.6 g, 화합물 45A)를 수득하였다. MS: 계산치 206(M+H)⁺, 측정치 206(M+H)⁺.

[0599] THF(12 mL) 중 3-니트로페놀(450 mg, 3.23 mmol) 및 *t*-부틸 *N*-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카바메이트(797 mg, 3.88 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 트라이페닐-포스핀(1.27 g, 4.85 mmol) 및 (*E*)-다이이소프로필 다이아젠-1,2-다리카복실레이트(981 mg, 955 μ l, 4.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하여 황색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 담황색 오일로서 *t*-부틸 *N*-[2-[2-(3-니트로페녹시)에톡시]에틸]카바메이트(화합물 45B, 2 g)를 수득하였다. MS: 계산치 327(M+H)⁺, 측정치 327(M+H)⁺.

[0601] EtOH(15 mL) 중 *t*-부틸 *N*-[2-[2-(3-니트로페녹시)에톡시]에틸]카바메이트(2 g, 6.13 mmol)의 교반된 용액에 20% 탄소상 Pd(OH)₂(0.5 g)를 첨가하였다. 반응 시스템을 진공처리하고 수소로 3회 다시 충전한 후, 반응 혼합물을 실온에서 수소 풍선과 함께 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 보라색 오일로서 *N*-[2-[2-(3-아미노페녹시)에톡시]에틸]카바메이트(화합물 45C, 1.88 g)를 수득하였다. MS: 계산치 297(M+H)⁺, 측정치 297(M+H)⁺.

– 60 –

[0603] 2-아미노-*N*8-[5-(5-아미노페녹시)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0604]

[0605] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[5-[(5-아미노-3-피리딜)옥시]펜틸]카바메이트(화합물 46C)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(22 mg)로서 실시예 46을 수득하였다.

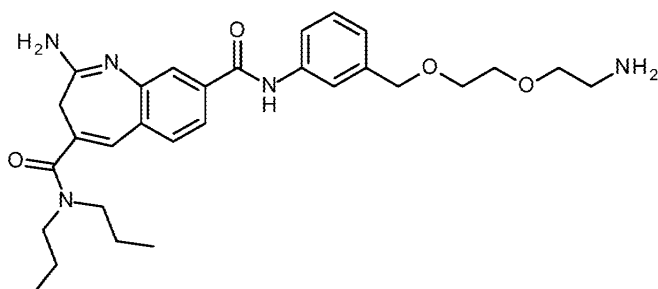
[0606] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.43(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 6.98(s, 1H), 4.88(m, 2H), 4.16-4.13(m, 2H), 3.46-3.42(m, 4H), 2.99-2.96(m, 2H), 1.80-1.59(m, 10H), 0.97-0.93(br, 6H). MS: 계산치 507(M+H)⁺, 측정치 507(M+H)⁺.

[0607] *t*-부틸 *N*-[5-[(5-아미노-3-피리딜)옥시]펜틸]카바메이트(화합물 46C)의 제조:

[0608] 2-(2-아미노에톡시)에탄올 대신에 5-아미노펜탄-1-올을 사용하고 3-니트로페놀 대신에 5-니트로피리딘-3-올을 사용하여 화합물 45C와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0609] 실시예 47

[0610] 2-아미노-*N*8-[3-[2-(2-아미노에톡시)에톡시메틸]페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드

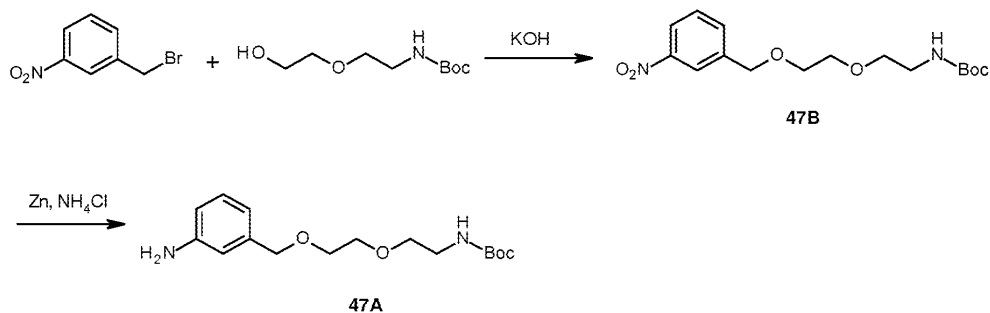


[0611]

[0612] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸(2-(2-((3-아미노벤질)옥시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 47A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(78 mg)로서 실시예 47을 수득하였다.

[0613] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7.97-7.85(m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.58(m, 1H), 7.57-7.48(m, 1H), 7.35-7.25(m, 1H), 7.14-7.06(m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.53(s, 2H), 3.71-3.59(m, 6H), 3.38(br. s., 4H), 3.23(td, *J* = 1.6, 3.3 Hz, 2H), 3.07(t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.62(sxt, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.86(br. s., 6H). MS: 계산치 522(M+H)⁺, 측정치 522(M+H)⁺.

[0614] *t*-부틸(2-(2-((3-아미노벤질)옥시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 47A)의 제조:



[0615]

[0616] a) 화합물 47B의 제조

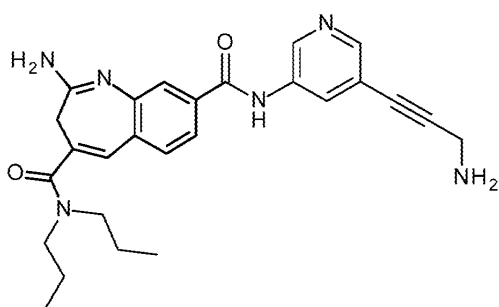
[0617] DMF(40 mL) 중 1-(브로모메틸)-3-니트로벤젠(1.0 g, 4.63 mmol) 및 *t*-부틸(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)카바메이트(0.95 g, 4.63 mmol)의 용액에 KOH(518 mg, 9.25 mmol)를 첨가하였다. 용액을 50℃에서 15 시간 동안 교반한 후, 이를 물(100 mL)에 붓고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 200/1 내지 80/1)를 통해 정제하여 황색 오일로서 *t*-부틸(2-(2-((3-니트로벤질)옥시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 47B, 400 mg, 25%)를 수득하였다. MS: 계산치 341(M+H)⁺, 측정치 341(M+H)⁺.

[0618] b) 화합물 47A의 제조

[0619] EtOH/H₂O(25/2.5 mL) 중 *t*-부틸(2-(2-((3-니트로벤질)옥시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 47B, 0.4 g, 1.2 mmol)의 용액에 NH₄Cl(377 mg, 7.1 mmol) 및 Zn 분말(1.91 g, 29.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 이를 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 DCM(100 mL)에 용해하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 오일로서 *t*-부틸(2-(2-((3-아미노벤질)옥시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 47A, 365 mg, 100%)를 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. MS: 계산치 311(M+H)⁺, 측정치 311(M+H)⁺.

[0620] **실시예 48**

[0621] **2-아미노-N8-[5-(3-아미노프로프-1-인일)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드**

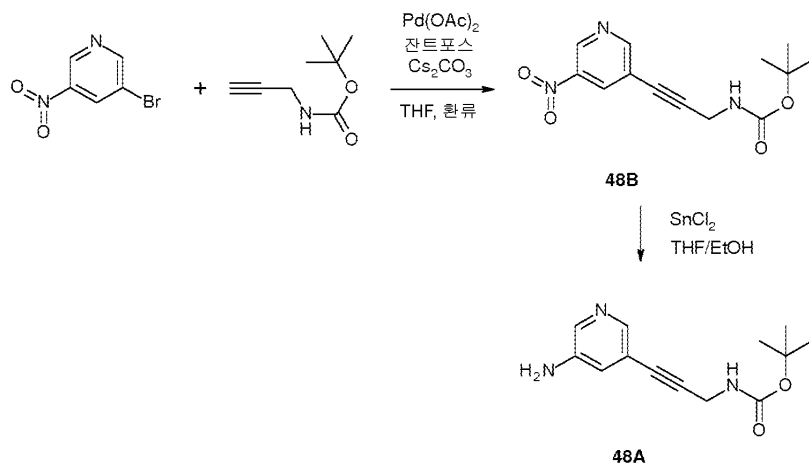


[0622]

[0623] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[3-(5-아미노-3-피리딜)프로프-2-인일]카바메이트(화합물 48A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(0.3 mg)로서 실시예 48을 수득하였다.

[0624] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.82(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.66(d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 4.87(m, 2H), 4.00(s, 2H), 3.49-3.42(m, 4H), 1.70-1.66(m, 4H), 0.96-0.88(m, 6H). MS: 계산치 459(M+H)⁺, 측정치 459(M+H)⁺.

[0625] *t*-부틸 N-[3-(5-아미노-3-피리딜)프로프-2-인일]카바메이트(화합물 48A)의 제조:



[0626]

[0627] a) 화합물 48B의 제조

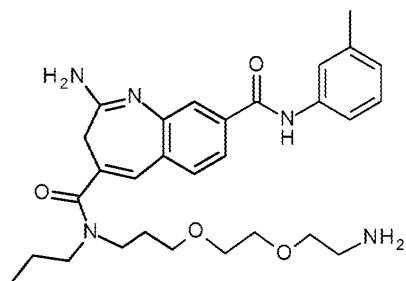
[0628] THF(30 mL) 중 3-브로모-5-니트로피리딘(1 g, 4.93 mmol)의 용액에 *t*-부틸 프로프-2-인-1-일카바메이트(1.15 g, 7.39 mmol), Pd(OAc)₂(55 mg, 246 μmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(285 mg, 493 μmol) 및 Cs₂CO₃(4.82 g, 14.80 mmol)을 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 아르곤으로 5회 재충전한 후, 이를 4.5 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 짙은색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(EA/PE = 0 내지 20% 내지 30%로 용리함)로 정제하여 갈색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 PE로 마쇄하여 갈색 고체로서 *t*-부틸 N-[3-(5-니트로-3-피리딜)프로프-2-인일]카바메이트(화합물 48B, 1 g)를 수득하였다. MS: 계산치 278(M+H)⁺, 측정치 278(M+H)⁺.

[0629] b) 화합물 48A의 제조

[0630] THF(5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 *t*-부틸(3-(5-니트로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트(400 mg, 1.44 mmol)의 용액에 실온에서 주석 클로라이드(1.3 g, 329 μl, 6.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 이를 25% 수성 KOH(20 mL) 및 DCM(25 mL)으로 처리하였다. 침전물이 형성되면 여과하였다. 여액을 DCM(25 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 *t*-부틸 N-[3-(5-아미노-3-피리딜)프로프-2-인일]카바메이트(화합물 48A, 28 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 248(M+H)⁺, 측정치 248(M+H)⁺.

[0631] 실시예 49

[0632] 2-아미노-N⁸-[5-(3-아미노프로프-1-인일)-3-피리딜]-N⁴,N⁴-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

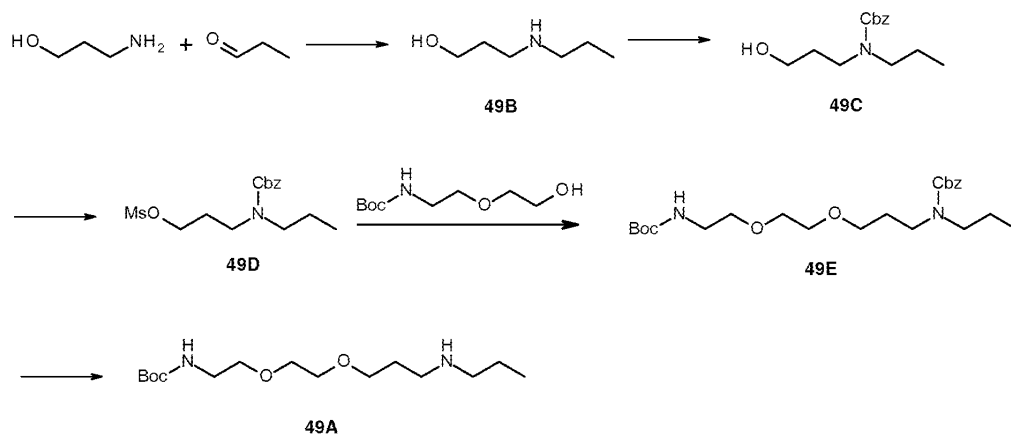


[0633]

[0634] 3-(프로필아미노)-프로판-1-올 대신에 *t*-부틸(2-(2-(3-(프로필아미노)프로폭시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 49A)를 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(74.5 mg)로서 실시예 49를 수득하였다.

[0635] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ = 8.02-7.94(m, 2H), 7.77-7.69(m, 1H), 7.60-7.49(m, 2H), 7.28(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.03(d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81-3.45(m, 12H), 3.41(s, 2H), 3.23-2.98(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.04-1.93(m, 2H), 1.73(sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 0.96(br. s., 3H). MS: 계산치 522(M+H)⁺, 측정치 522(M+H)⁺.

[0636] *t*-부틸(2-(2-(3-(프로필아미노)프로폭시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 49A)의 제조:



[0637]

[0638] a) 화합물 49B의 제조

[0639] MeOH(20 mL) 중 3-아미노프로판-1-올(1.0 g, 13.3 mmol) 및 프로피온알데하이드(0.77 g, 13.3 mmol)의 용액에 MgSO_4 (6.4 g, 53.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 용해되지 않은 물질을 여과하고, 여액을 빙욕하에 NaBH_4 (556 mg, 14.6 mmol)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 DCM(100 mL)에 용해하고 5 분 동안 교반하였다. 용해되지 않은 물질을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 황색 오일로서 3-(프로필아미노)프로판-1-올(화합물 49B, 1.0 g, 64.1%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0640] b) 화합물 49C의 제조

[0641] THF/ H_2O (20/10 mL) 중 3-(프로필아미노)프로판-1-올(화합물 49B, 1.0 g, 8.53 mmol)의 용액에 NaHCO_3 (1.43 g, 17.06 mmol)을 첨가하였다. 이어서, Cbz-Cl(1.45 g, 8.53 mmol)을 빙욕하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 이를 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 2/1)를 통해 정제하여 무색 오일로서 벤질(3-하이드록시프로필)(프로필)카바메이트(화합물 49C, 0.7 g, 32.7%)을 수득하였다. MS: 계산치 252(M+H)⁺, 측정치 252(M+H)⁺.

[0642] c) 화합물 49D의 제조

[0643] DCM(20 mL) 중 벤질(3-하이드록시프로필)(프로필)카바메이트(화합물 49C, 0.7 g, 2.78 mmol)의 용액에 TEA(416 mg, 4.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, MsCl(319 mg, 2.78 mmol)을 빙욕하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 이를 DCM(50 mL)으로 희석하였다. 용액을 수성 NaHCO_3 (50 mL x 3) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 오일로서 3-(((벤질옥시)카보닐)(프로필)아미노)프로필 메탄설포네이트(화합물 49D, 0.9 g, 98.3%)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0644] d) 화합물 49E의 제조

[0645] DCM(5 mL) 중 3-(((벤질옥시)카보닐)(프로필)아미노)프로필 메탄설포네이트(화합물 49D, 500 mg, 1.52 mmol) 및 *t*-부틸(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)카바메이트(311 mg, 1.52 mmol)의 용액에 TBAI(673 mg, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 이어서 30% 수성 NaOH(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10% 시트르산(100 mL)에 붓고 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100

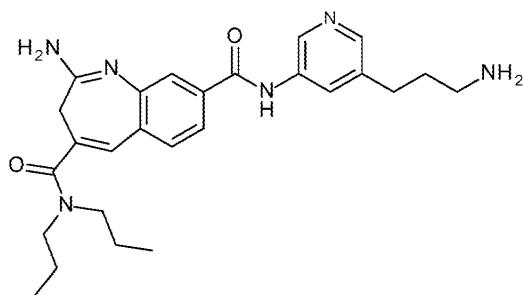
mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 200/1 내지 80/1)를 통해 정제하여 황색 오일로서 벤질(2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자테트라데칸-14-일)(프로필)카바메이트(화합물 49E, 300 mg, 45%)를 수득하였다. MS: 계산치 439(M+H)⁺, 측정치 439(M+H)⁺.

[0646] e) 화합물 49A의 제조

[0647] MeOH(20 mL) 중 벤질(2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자테트라데칸-14-일)(프로필)카바메이트(화합물 49E, 300 mg, 0.73 mmol)의 용액에 Pd/C(300 mg, 10%, 습식)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50 psi H₂ 하에 30℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 황색 오일로서 *t*-부틸(2-(2-(3-(프로필아미노)프로폭시)에톡시)에틸)카바메이트(화합물 49A, 187 mg, 84%)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS: 계산치 305(M+H)⁺, 측정치 305(M+H)⁺.

[0648] 실시예 50

[0649] 2-아미노-*N*8-[5-(3-아미노프로필)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사아미드

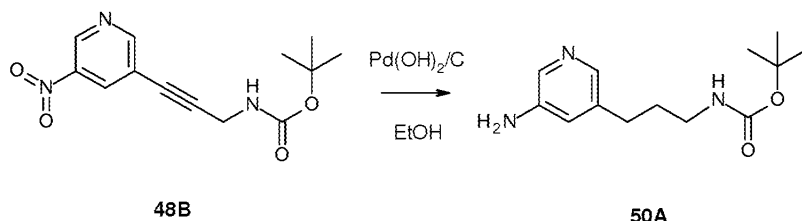


[0650]

[0651] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[3-(5-아미노-3-피리딜)프로필]카바메이트(화합물 50A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(30.4 mg)로서 실시예 50을 수득하였다.

[0652] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.67(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.63(d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.50(d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 4.88(m, 2H), 3.45-3.42(m, 4H), 3.00(t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.81(t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.07-1.99(m, 2H), 1.71-1.66(m, 4H), 0.97-0.88(m, 6H). MS: 계산치 463(M+H)⁺, 측정치 463(M+H)⁺.

[0653] *t*-부틸 *N*-[3-(5-아미노-3-피리딜)프로필]카바메이트(화합물 50A)의 제조

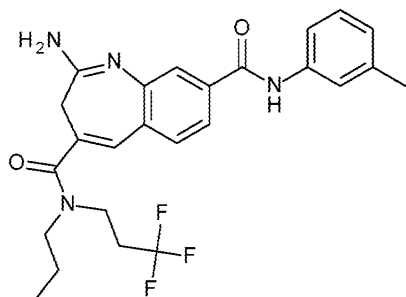


[0654]

[0655] 플라스크에 *t*-부틸(3-(5-니트로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트(화합물 48B)(100 mg, 0.361 mmol), 에탄올(5 mL) 및 탄소상 팔라듐 하이드록사이드(15 mg, 0.107 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 수소로 5회 재충전 후, 이를 실온에서 수소 풍선과 함께 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 갈색 점착성 오일로서 *t*-부틸 *N*-[3-(5-아미노-3-피리딜)프로필]카바메이트(화합물 50A, 95 mg, 조질)를 수득하였다. MS: 계산치 252(M+H)⁺, 측정치 252(M+H)⁺.

[0656] 실시예 51

[0657] 2-아미노-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-*N*4-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



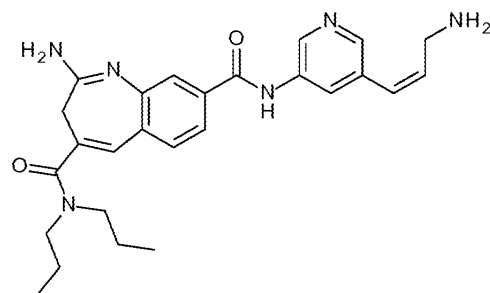
[0658]

[0659] 3-(프로필아미노)프로판-1-올 대신에 3,3,3-트라이플루오로-*N*-프로필-프로판-1-아민을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(3 mg)로서 실시예 51을 수득하였다.

[0660] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.85-7.82(m, 2H), 7.61(d, J = 8 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.49(d, J = 8 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.01(d, J = 8 Hz, 1H), 4.87(m, 2H), 3.75(brs, 2H), 3.52-3.48(m, 2H), 2.65-2.59(m, 2H), 2.37(s, 3H), 1.75-1.66(m, 2H), 0.93(brs, 3H). MS: 계산치 473(M+H) $^+$, 측정치 473(M+H) $^+$.

[0661] 실시예 52

[0662] 2-아미노-*N*8-[5-[(*Z*)-3-아미노프로프-1-엔일]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

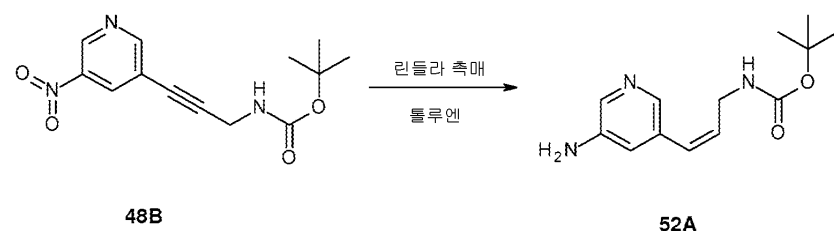


[0663]

[0664] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[(*Z*)-3-(5-아미노-3-피리딜)알릴]카바메이트(화합물 52A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(35 mg)로서 실시예 52를 수득하였다.

[0665] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.75(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70(d, J = 8 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.88(d, J = 12 Hz, 1H), 5.98-5.92(m, 1H), 4.87(m, 2H), 3.93(d, J = 8 Hz, 2H), 3.46-3.42(m, 4H), 1.72-1.66(m, 4H), 0.97-0.90(m, 6H). MS: 계산치 461(M+H) $^+$, 측정치 461(M+H) $^+$.

[0666] *t*-부틸 *N*-[(*Z*)-3-(5-아미노-3-피리딜)알릴]카바메이트(화합물 52A)의 제조



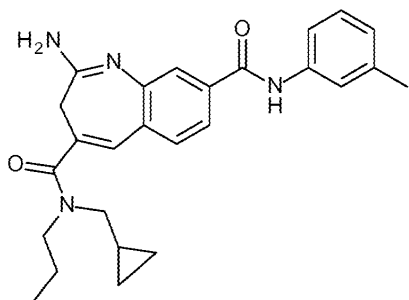
[0667]

[0668] 25 mL 플라스크에 *t*-부틸(3-(5-니트로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트(화합물 48B)(400 mg, 1.44

mmol), 린들라 촉매(200 mg, 968 μmol) 및 톨루엔(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 수소로 5회 재충전한 후, 이를 실온에서 수소 풍선과 함께 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 갈색 점착성 오일로서 조질 *t*-부틸 *N*-[(*Z*)-3-(5-아미노-3-피리딜)알릴]카바메이트(화합물 52A)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS: 계산치 250($\text{M}+\text{H}$)⁺, 측정치 250($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0669] 실시예 53

[0670] 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



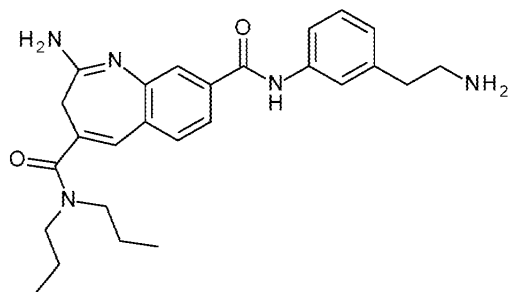
[0671]

[0672] 3-(프로필아미노)프로판-1-올 대신에 *N*-(사이클로프로필 메틸)프로판-1-아민을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(18.3 mg)로서 실시예 53을 수득하였다.

[0673] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7.77(s, 1H), 7.71(d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.55-7.53(m, 2H), 7.49(d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.25(t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00-7.69(m, 2H), 4.87(m, 2H), 3.55(t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.39(d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 1.75-1.70(m, 2H), 1.09(brs, 1H), 0.94(br s, 3H), 0.62-0.57(m, 2H), 0.28(br s, 2H). MS: 계산치 431($\text{M}+\text{H}$)⁺, 측정치 431($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0674] 실시예 54

[0675] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)페닐]-*N*4, *N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



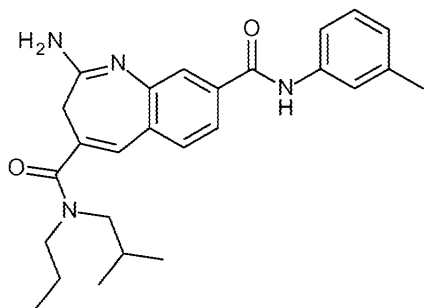
[0676]

[0677] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 3-아미노펜에틸카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(20 mg)로서 실시예 54를 수득하였다.

[0678] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7.69-7.95(m, 3H), 7.50-7.67(m, 2H), 7.39(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94-7.07(m, 1H), 3.47(br. s., 4H), 3.10-3.29(m, 4H), 2.79-3.07(m, 2H), 1.47-1.82(m, 4H), 0.66-1.17 ppm(m, 6H). MS: 계산치 448($\text{M}+\text{H}$)⁺, 측정치 448($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0679] 실시예 55

[0680] 2-아미노-*N*4-이소부틸-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



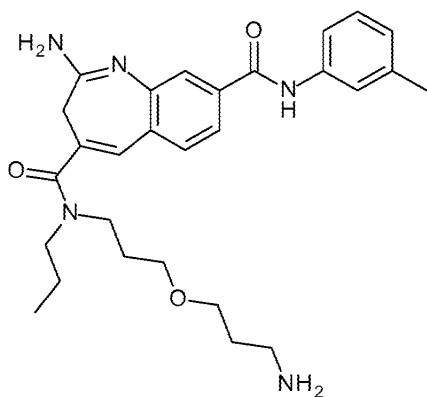
[0681]

[0682] 3-(프로필아미노)-프로판-1-올 대신에 2-메틸-*N*-프로필-프로판-1-아민을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(14.8 mg)로서 실시예 55를 수득하였다.

[0683] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.86-7.83(m, 2H), 7.63(d, J = 8 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.50(d, J = 8Hz, 1H), 7.26(t, J = 8 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.01(d, J = 8 Hz, 1H), 3.48(br, 4H), 3.31(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.69(br, 3H), 0.99-0.91(m, 9H). MS: 계산치 433($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 433($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0684] 실시예 56

[0685] 2-아미노-*N*4-[3-(3-아미노프로폭시)프로필]-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

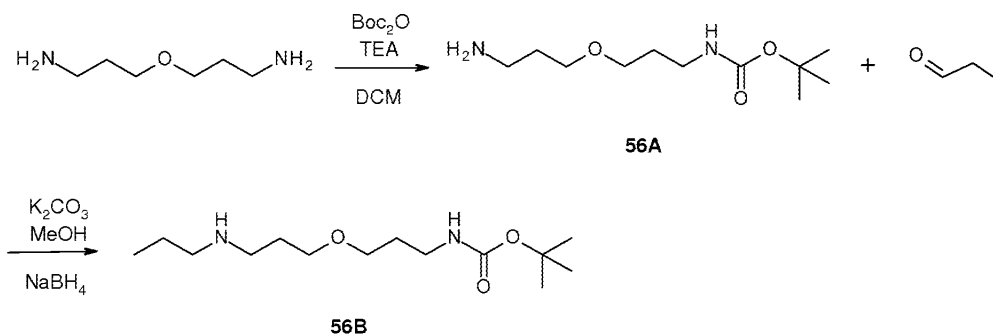


[0686]

[0687] 3-(프로필아미노)-프로판-1-올 대신에 *t*-부틸 *N*-[3-[3-(프로필아미노)프로폭시]프로필]카바메이트(화합물 56B)를 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(12.4 mg)로서 실시예 56을 수득하였다.

[0688] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.80-7.75(m, 2H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.50(d, J = 8Hz, 1H), 7.25(t, J = 8 Hz, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 3.60-3.56(m, 4H), 3.48(m, 4H), 3.31(s, 2H), 3.30-3.08(br, 2H), 2.37(s, 3H), 1.95-1.92(br, 3H), 1.73-1.67(m, 3H), 0.97-0.90(br, 3H). MS: 계산치 492($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 492($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0689] 화합물 56B의 제조



[0690]

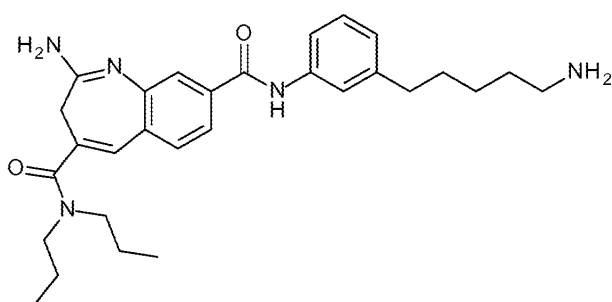
[0691] 플라스크에 3,3'-옥시비스(프로판-1-아민)(1 g, 7.56 mmol) 및 DCM(1 mL)을 첨가하였다. 황색 용액이 형성되면, DCM(4 mL) 중 Boc-무수물(825 mg, 878 μ l, 3.78 mmol)의 용액을 적하 깔때기를 통해 실온에서 50분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 황색 슬러리를 수득하고, 이어서 이를 물(30 mL)에 재용해하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔사를 추가 물(20 mL)로 세척하였다. 여액을 DCM(25 mL x 6)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 황색 오일로서 t-부틸(3-(3-아미노프로폭시)프로필)카바메이트(화합물 56A, 약 550 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 233(M+H)⁺, 측정치 233(M+H)⁺.

[0692]

메탄올(9 mL) 중 t-부틸(3-(3-아미노프로폭시)프로필)카바메이트(550 mg, 2.37 mmol)의 용액에 프로피온알데하이드(137 mg, 172 μ l, 2.37 mmol)를 적가하였다. 담황색 용액이 형성되면, K₂CO₃(327 mg, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 교반한 후, 용해되지 않은 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 빙욕을 사용하여 냉각하고, 이어서 NaBH₄(134 mg, 3.55 mmol)를 나눠서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반한 후, 이를 물(30 mL)로 처리하였다. 혼합물을 DCM(25 mL x 6)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 콤비플래시(EA/PE = 50% 내지 100%로 용리함)로 정제하여 황색 오일로서 t-부틸-N-[3-[3-(프로필아미노)프로폭시]-프로필]카바메이트(화합물 56B, 약 440 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 275(M+H)⁺, 측정치 275(M+H)⁺.

[0693] 실시예 57

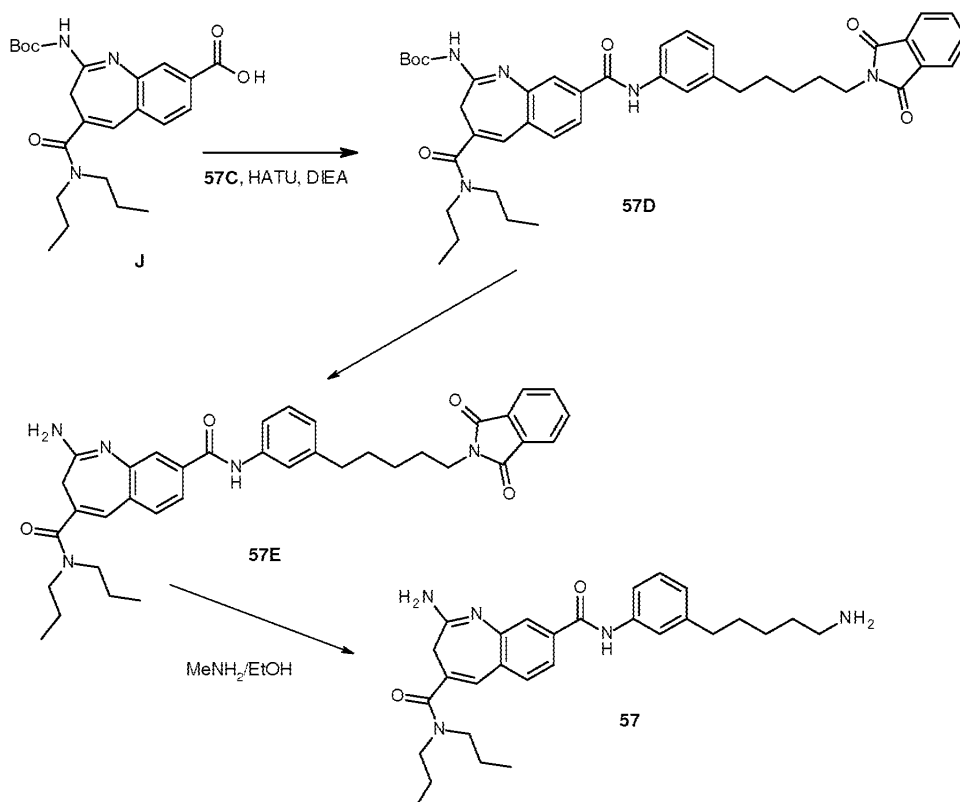
[0694] 2-아미노-N8-[3-(5-아미노헨틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드



[0695]

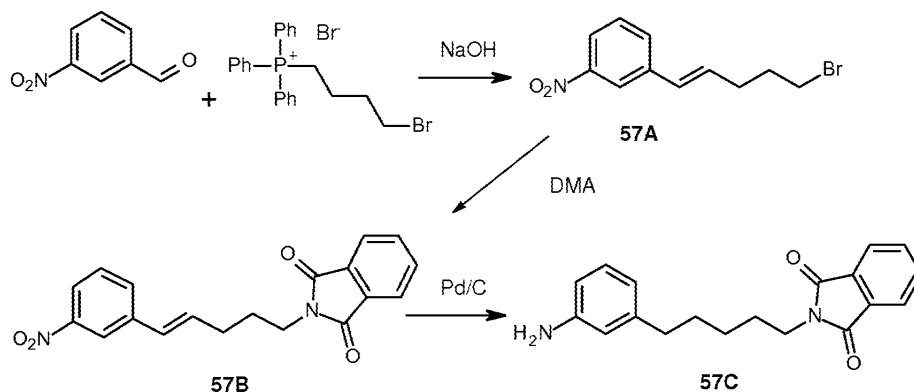
[0696] 상세한 합성 경로는 반응식 6에 제공하였다.

[0697] [반응식 6]



[0698]

[0699] 화합물 57C의 제조



[0700]

[0701] 화합물 57A의 제조

[0702] THF(20 mL) 및 물(3 방울)의 혼합된 용매 중 3-니트로벤zal데하이드(1.0 g, 6.60 mmol) 및 (4-브로모부틸)트라이페닐-포스포늄 브로마이드(3.5 g, 7.26 mmol)의 혼합물에 NaOH(331 mg, 8.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 18 시간 동안 가열한 후, 이를 여과하고, 여액을 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 20:1)로 정제하여 백색 고체로서 1-(5-브로모펜트-1-엔-1-일)-3-니트로벤젠(화합물 57A, 400 mg, 22.5%)을 수득하였다. MS: 계산치 270(M+H)⁺, 측정치 270(M+H)⁺.

[0703] 화합물 57B의 제조

[0704] 다이메틸아닐린(15 mL) 중 1-(5-브로모펜트-1-엔-1-일)-3-니트로벤젠(화합물 57A, 300 mg, 1.11 mmol) 및 칼륨 1,3-다이옥소이소인돌린-2-이데(210 mg, 1.11 mmol)의 용액을 N₂ 하에 110℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 이어서 EtOAc(25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 황색 오일로서 2-(5-(3-니트로페닐)펜트-4-엔-1-일)-이소인돌

린-1,3-다이온(화합물 57B, 300 mg)을 수득하였다. MS: 계산치 $337(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $337(\text{M}+\text{H})^+$.

[0705] 화합물 57C의 제조

[0706] Pd/C(60 mg)를 MeOH(10 mL) 중 2-(5-(3-니트로페닐)펜트-4-엔-1-일)-이소인돌린-1,3-다이온(화합물 57B, 300 mg, 0.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 수소로 3회 탈기한 후, 이를 수소 하에 (1103 hPa) 16°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 고체를 MeOH(5 mL x 2)로 세척하였다. 합한 여액을 농축하여 황색 고체로서 2-(5-(3-아미노페닐)펜틸)이소인돌린-1,3-다이온(화합물 57C, 0.2 g, 72.7%)을 수득하였다. MS: 계산치 $309(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $309(\text{M}+\text{H})^+$.

[0707] 화합물 57D의 제조

[0708] 0°C에서 DMF(5 mL) 중 2-((t-부톡시카보닐)아미노)-4-(다이프로필카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-카복실산(화합물 J, 200 mg, 0.46 mmol)의 용액에 DIPEA(148 mg, 1.15 mmol), HATU(209.7 mg, 0.55 mmol) 및 2-(5-(3-아미노페닐)펜틸)이소인돌린-1,3-다이온(화합물 57C, 158 mg, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16 시간 동안 교반한 후, 이를 염수(20 mL)로 희석하고 이어서 EtOAc(25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NH_4Cl (20 mL), 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 황색 고체로서 t-부틸(8-((3-(5-(1,3-다이옥소이소인돌린-2-일)펜틸)페닐)카바모일)-4-(다이프로필카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-2-일)카바메이트(화합물 57D, 200 mg, 59.6%)를 수득하였다. MS: 계산치 $720(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $720(\text{M}+\text{H})^+$.

[0709] 화합물 57E의 제조

[0710] TFA(561 mg)를 DCM(5 mL) 중 t-부틸(8-((3-(5-(1,3-다이옥소이소인돌린-2-일)펜틸)페닐)카바모일)-4-(다이프로필카바모일)-3H-벤조[b]아제핀-2-일)카바메이트(화합물 57D, 200 mg, 0.28 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 20°C에서 교반한 후, 이를 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 수성 NaHCO_3 (20 mL)에 첨가하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 갈색 오일로서 2-아미노-N8-(3-(5-(1,3-다이옥소이소인돌린-2-일)펜틸)페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-벤조[b]아제핀-4,8-다리카복스아미드(화합물 57E, 150 mg, 87.2%)를 수득하였다. MS: 계산치 $620(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $620(\text{M}+\text{H})^+$.

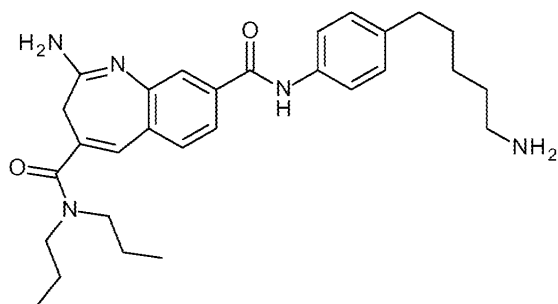
[0711] 실시예 57의 제조

[0712] 에탄올성 메틸아민(1.0 mL) 중 2-아미노-N8-(3-(5-(1,3-다이옥소이소인돌린-2-일)펜틸)페닐)-N4,N4-다이프로필-3H-벤조[b]아제핀-4,8-다리카복스아미드(화합물 57E, 50 mg, 0.08 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 20°C에서 교반하였다. 용매를 진공에서 16°C에서 제거하였다. 잔사를 TFA(1 mL EtOH 중 0.2 mL)로 산성화하고, 이어서 오일로 농축하였다. 상기 오일을 예비-HPLC(TFA-시스템)으로 정제하여 백색 고체로서 2-아미노-N8-[3-(5-아미노펜틸)페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤조아제핀-4,8-다리카복스아미드(실시예 57, 8.5 mg, 21.5%)를 수득하였다.

[0713] ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm = 7.99-7.93(m, 2H), 7.71(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.49(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.06(d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.49(br. s., 4H), 3.38(d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.94(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71(t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72(qd, J = 7.1, 14.8 Hz, 8H), 1.55-1.42(m, 2H), 0.98(br. s., 6H). MS: 계산치 $490(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $490(\text{M}+\text{H})^+$.

[0714] 실시예 58

[0715] 2-아미노-*N*8-[4-(5-아미노펜틸)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



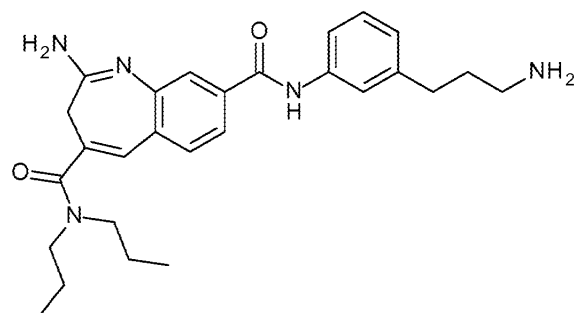
[0716]

[0717] 3-니트로벤즈알데하이드 대신에 4-니트로벤즈알데하이드를 사용하여 실시예 57과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(13.5 mg)로서 실시예 58을 수득하였다.

[0718] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.94(d, J = 1.63 Hz, 2H), 7.71-7.65(m, 1H), 7.62(d, J = 8.41 Hz, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 7.12-7.08(m, 1H), 3.53-3.40(m, 4H), 3.38-3.35(m, 1H), 3.35-3.33(m, 1H), 2.95-2.88(m, 2H), 2.70-2.62(m, 2H), 1.75-1.65(m, 8H), 1.50-1.39(m, 2H), 1.07-0.81(m, 6 H). MS: 계산치 490($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 490($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0719] 실시예 59

[0720] 2-아미노-*N*8-[3-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



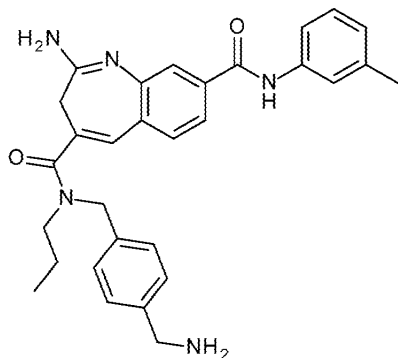
[0721]

[0722] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸(3-(3-아미노페닐)프로필)카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(49 mg)로서 실시예 59를 수득하였다.

[0723] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.82-7.97(m, 2H), 7.60-7.76(m, 2H), 7.51(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98-7.14(m, 2H), 3.48(br. s., 4H), 2.90-3.06(m, 2H), 2.83(s, 2H), 2.64-2.81(m, 2H), 1.92-2.12(m, 2H), 1.72(sxt, J = 7.5 Hz, 4H), 0.96 ppm(d, J = 18.6 Hz, 6H). MS: 계산치 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0724] 실시예 60

[0725] 2-아미노-*N*4-[[4-(아미노메틸)페닐]메틸]-*N*8-(*m*-톨릴)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

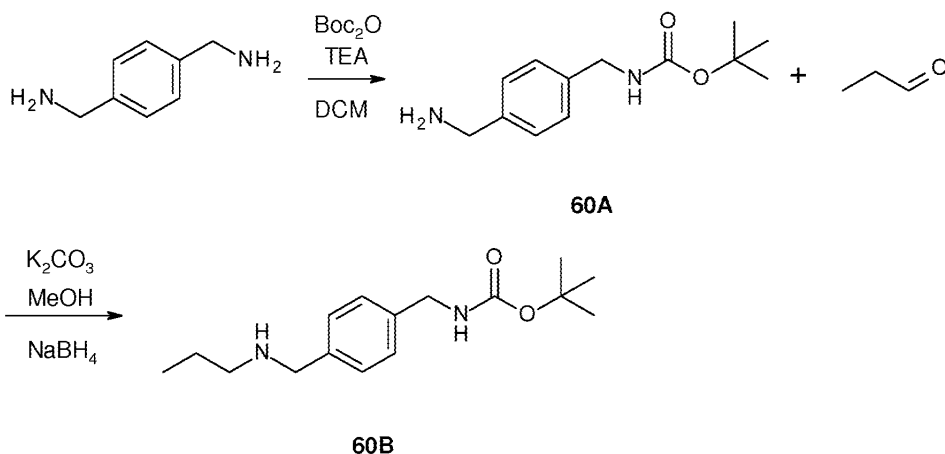


[0726]

[0727] 3-(프로필아미노)-프로판-1-올 대신에 *t*-부틸 *N*-[[4-(프로필아미노메틸)페닐]메틸]카바메이트(화합물 60B)를 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(9.9 mg)로서 실시예 60을 수득하였다.

[0728] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.82-7.78(m, 2H), 7.53-7.40(m, 7H), 7.25(t, J = 8 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.00(d, J = 8Hz, 1H), 4.80(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.49-3.45(m, 2H), 3.31(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.71-1.66(m, 2H), 0.90(br, 3H). MS: 계산치 496(M+H) $^+$, 측정치 496(M+H) $^+$.

[0729] 화합물 60B의 제조



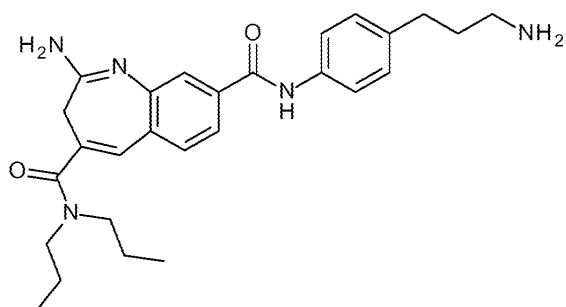
[0730]

[0731] 50 mL 플라스크에 1,4-페닐렌다이메탄아민(1 g, 7.34 mmol), TEA(1.11 g, 1.54 mL, 11 mmol) 및 DCM(10 mL)을 첨가하였다. 이어서 DCM(10 mL) 중 Boc-무수물(801 mg, 852 μL , 3.67 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 DCM(20 mL) 및 물(30 mL)로 희석하였다. 현탁액을 분리하고, 수층을 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고 포화 NH_4Cl 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 백색 고체로서 *t*-부틸 4-(아미노메틸)벤질카바메이트(화합물 60A, 0.5 g)를 수득하였다. MS: 계산치 237(M+H) $^+$, 측정치 237(M+H) $^+$.

[0732] 플라스크에 *t*-부틸-4-(아미노메틸)벤질카바메이트(0.5 g, 2.12 mmol), 프로피온알데하이드(184 mg, 230 μL , 3.17 mmol) 및 메탄올(15 mL)을 첨가한 후 실온에서 K_2CO_3 (292 mg, 2.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 침전물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 빙욕으로 냉각하고, NaBH_4 (120 mg, 3.17 mmol)를 나눠서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 점착성 고체를 수득하고, 이를 콤비플래시(EA/PE = 0 내지 100%로 용리함)를 통해 정제하여 점착성 오일로서 *t*-부틸 *N*-[[4-(프로필아미노메틸)페닐]메틸]-카바메이트(화합물 60B, 약 123 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 279(M+H) $^+$, 측정치 279(M+H) $^+$.

[0733] 실시예 61

[0734] 2-아미노-*N*8-[4-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드



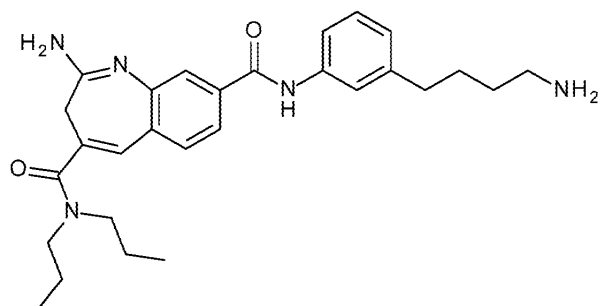
[0735]

[0736] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸(3-(4-아미노페닐)프로필)카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(22 mg)로서 실시예 61을 수득하였다.

[0737] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.87-8.01(m, 2H), 7.57-7.73(m, 3H), 7.29(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05-7.13(m, 1H), 3.48(br. s., 4H), 3.20(m, 2H), 2.91-3.02(m, 2H), 2.65-2.82(m, 2H), 2.00(dt, J = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 1.72(dq, J = 15.1, 7.5 Hz, 4H), 0.97 ppm(br. s., 6H). MS: 계산치 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0738] 실시예 62

[0739] 2-아미노-*N*8-[4-(3-아미노프로필)페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드

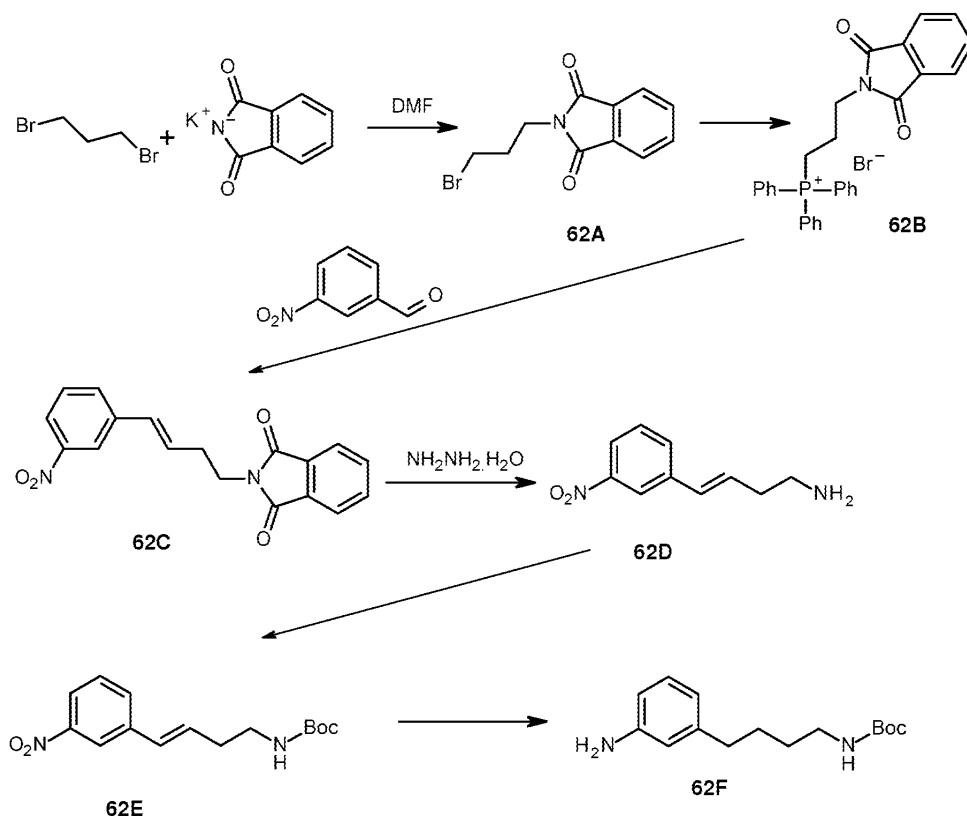


[0740]

[0741] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸(3-(4-아미노페닐)부틸)카바메이트(화합물 62F)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(21 mg)로서 실시예 62를 수득하였다.

[0742] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.98-7.93(m, 2H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.12-7.09(m, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 3.55-3.41(m, 4H), 3.38(s, 2H), 3.00-2.92(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77-2.69(t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82-1.63(m, 8H), 1.07-0.84(m, 6 H). MS: 계산치 476($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 476($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0743] 화합물 62F의 제조



[0744]

[0745] 화합물 62A의 제조

[0746] DMF(100 mL) 중 1,3-다이브로모프로판(16.4 g, 81.0 mmol) 및 칼륨 프탈리미드(5.0 g, 27.0 mmol)의 용액을 N_2 하에 18℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 EtOAc(30 mL)로 희석하였다. 유기상을 물(20 mL), 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 잔사를 PE(30 mL)로 마쇄하고, 여과하여 백색 고체로서 2-(3-브로모프로필)이소인돌린-1,3-다이온(화합물 62A, 4.3 g, 59.7%)을 수득하였다. MS: 계산치 $268(M+H)^+$, 측정치 $268(M+H)^+$.

[0747] 화합물 62B의 제조

[0748] 톨루엔(50 mL) 중 2-(3-브로모프로필)이소인돌린-1,3-다이온(화합물 62A, 1.0 g, 4.0 mmol), 트라이페닐포스핀(1.0 g, 4.0 mmol)의 용액을 N_2 하에 110℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 침전시키고 여과로 수집하여 백색 고체로서 [3-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-프로필]-트라이페닐-포스포늄 브로마이드(화합물 62B, 280 mg, 13.2%)로 수득하였다.

[0749] 화합물 62C의 제조

[0750] THF(5 mL) 중 3-니트로벤즈알데하이드(80 mg, 0.53 mmol), [3-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-프로필]-트라이페닐-포스포늄 브로마이드(화합물 62B, 280 mg, 0.53 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 칼륨 t-부톡사이드(65 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 백색 고체로서 (E)-2-(4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-일)이소인돌린-1,3-다이온(화합물 62C, 80 mg, 46.8%)을 수득하였다. MS: 계산치 $323(M+H)^+$, 측정치 $323(M+H)^+$.

[0751] 화합물 62D의 제조

[0752] EtOH(4 mL) 중 (E)-2-(4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-일)이소인돌린-1,3-다이온(화합물 62C, 80 mg, 0.25 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 $NH_2NH_2.H_2O$ (25 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 10℃에서 48 시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사를 DCM(30 mL)으로 희석하고 30 분 동안 교반하였다. 용해되지 않은 물질을 여과하고 여액을 농축하여 잔사를 수득하고, 이를 예비-TLC(DCM/MeOH = 20:1, 2회)로 정제하여 무색 오일로서 (E)-4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-아민(화합물 62D, 23 mg, 47.9%)을 수득하였다. MS: 계산치 $193(M+H)^+$, 측정치 $193(M+H)^+$.

[0753] 화합물 62E의 제조

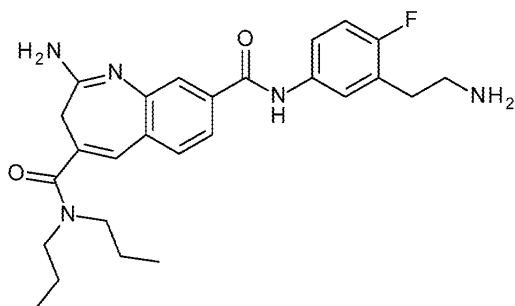
[0754] DCM(1 mL) 중 (E)-4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-아민(화합물 62D, 23 mg, 0.12 mmol), Et₃N(24 mg, 0.24 mmol) 및 Boc₂O(39 mg, 0.18 mmol)의 용액을 N₂ 하에 18℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1:1)는 (E)-4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-아민이 완전히 소모되었음을 나타낸다. 반응 혼합물을 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 예비-TLC(PE:EA = 2:1)로 정제하여 무색 오일로서 (E)-t-부틸(4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-일)카바메이트(화합물 62E, 28 mg, 80.0%)를 수득하였다. MS: 계산치 $315(M+Na)^+$, 측정치 $315(M+Na)^+$.

[0755] 화합물 62F의 제조

[0756] Pd/C(3 mg)를 MeOH(1.5 mL) 중 (E)-t-부틸(4-(3-니트로페닐)부트-3-엔-1-일)카바메이트(화합물 62E, 28 mg, 0.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 H₂로 3회 탈기하였다. 이어서, 혼합물을 H₂(1103 hPa) 하에 18℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 무색 오일로서 조질 t-부틸(4-(3-아미노페닐)부틸)카바메이트(화합물 62F, 30 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 $265(M+H)^+$, 측정치 $265(M+H)^+$.

[0757] **실시예 63**

[0758] **2-아미노-N8-[3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-페닐]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다йка복스아미드**

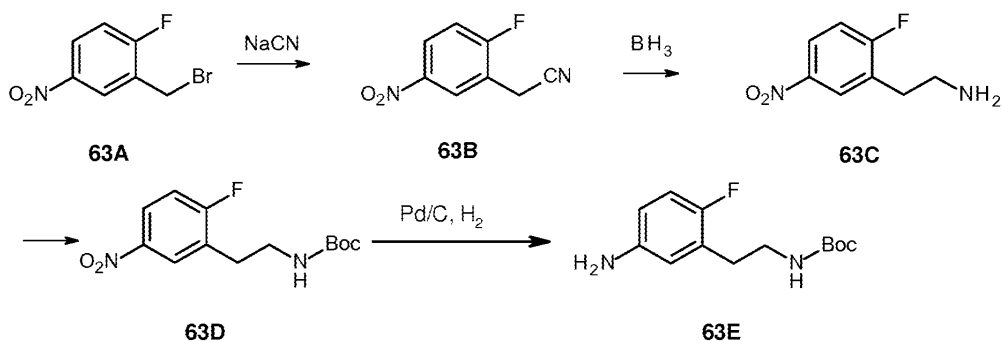


[0759]

[0760] 피리딘-3-아민 대신에 t-부틸 5-아미노-2-플루오로펜에틸카바메이트(화합물 63E)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(21 mg)로서 실시예 63을 수득하였다.

[0761] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7.93-8.00(m, 2H), 7.82(br. s., 1H), 7.72(d, J = 8.66 Hz, 1H), 7.57(br. s., 1H), 7.20(t, J = 9.35 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 3.49(d, J = 6.65 Hz, 4H), 3.39(s, 2H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.04-3.11(m, 2H), 1.66-1.78(m, 4H), 0.97(d, J = 5.52 Hz, 6H). MS: 계산치 $466(M+H)^+$, 측정치 $466(M+H)^+$.

[0762] 화합물 63E의 제조



[0763]

[0764] 화합물 63B의 제조

[0765] H₂O(6.0 mL) 중 NaCN(0.63 g, 12.9 mmol)의 용액에 20℃에서 EtOH(30 mL) 중 2-(브로모메틸)-1-플루오로-4-니트로벤젠(화합물 63A, 2.0 g, 8.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반한 후, 이를 2 N NaOH(10 mL)로 급랭하였다. 혼합물을 H₂O(100 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 추가 정제 없이 황색 오일로서 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)아세토니트릴(화합물 63B, 1.6 g)을 수득하였다. MS: 계산치 180(M+H)⁺, 측정치 180(M+H)⁺.

[0766] 화합물 63C의 제조

[0767] THF(20 mL) 중 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)아세토니트릴(화합물 63B, 0.7 g, 3.9 mmol)의 용액에 25℃에서 BH₃/THF(1 M, 16 mL, 15.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 70℃에서 교반한 후, 이를 MeOH(10 mL)로 급랭하였다. 혼합물을 H₂O(200 mL)로 희석하고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 추가 정제 없이 황색 오일로서 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)에탄아민(화합물 63C, 700 mg)을 수득하였다. MS: 계산치 184(M+H)⁺, 측정치 184(M+H)⁺.

[0768] 화합물 63D의 제조

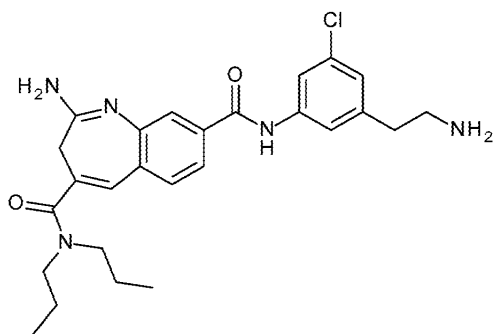
[0769] DCM(30 mL) 중 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)에탄아민(화합물 63C, 700 mg, 3.9 mmol) 및 DIPEA(1.5 g, 11.7 mmol)의 용액에 0℃에서 Boc₂O(932 mg, 4.3 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH₄Cl(20 mL)로 급랭하고, H₂O(100 mL)로 희석하고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 4:1)로 정제하여 황색 오일로서 t-부틸 2-플루오로-5-니트로페닐 카바메이트(화합물 63D, 600 mg, 54.5%)를 수득하였다. MS: 계산치 284(M+H)⁺, 측정치 284(M+H)⁺.

[0770] 화합물 63E의 제조

[0771] MeOH(15 mL) 중 t-부틸 2-플루오로-5-니트로페닐 카바메이트(화합물 63D, 600 mg, 2.11 mmol)의 용액에 Pd/C(100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 25℃에서 수소 대기하에 교반하였다. 용액을 여과하고 여액을 농축하여 추가 정제 없이 녹색 오일로서 t-부틸 5-아미노-2-플루오로페닐 카바메이트(화합물 63E, 500 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 254(M+H)⁺, 측정치 254(M+H)⁺.

[0772] 실시예 64

[0773] 2-아미노-*N*8-[3-(2-아미노에틸)-5-클로로-페닐]-*N*4,*N*4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0774]

[0775] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 3-아미노-5-클로로펜에틸카바메이트(화합물 64A)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체(20 mg)로서 실시예 64를 수득하였다.

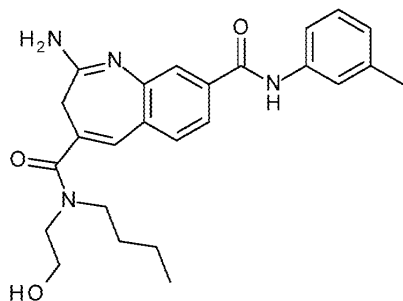
[0776] ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm = 7.96-7.93(m, 2H), 7.73-7.68(m, 3H), 7.16(s, 1H), 7.10(s, 1H), 3.46(br. s., 4H), 3.37(s, 2H), 3.22-3.20(m, 2H), 3.00-2.96(m, 2H), 1.73-1.67(m, 4H), 0.97(br. s., 6H). MS: 계산치 $482(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $482(\text{M}+\text{H})^+$, $482(\text{M}+\text{H})^+$.

[0777] 화합물 64A의 제조

[0778] 2-(브로모메틸)-1-플루오로-4-니트로벤젠 대신에 1-(브로모메틸)-3-클로로-5-니트로벤젠을 사용하여 실시예 63E와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0779] 실시예 65

[0780] 2-아미노-*N*4-부틸-*N*4-(2-하이드록시에틸)-*N*8-(*m*-톨릴)-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드

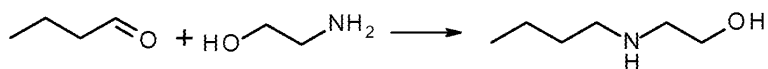


[0781]

[0782] 3-(프로필아미노)-프로판-1-올 대신에 2-(부틸아미노)-에탄올(화합물 65A)을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(48 mg)로서 실시예 65를 수득하였다.

[0783] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.94-7.92(m, 2H), 7.69-7.67(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.17(s, 1H), 7.02-7.00(d, J = 7.2, 1H), 3.70-3.53(br, 6H), 3.34(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.71-1.63(m, 2H), 1.40(br, 2H), 0.98(br, 3H). MS: 계산치 $435.2(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $435.2(\text{M}+\text{H})^+$.

[0784] 화합물 65A의 제조



65A

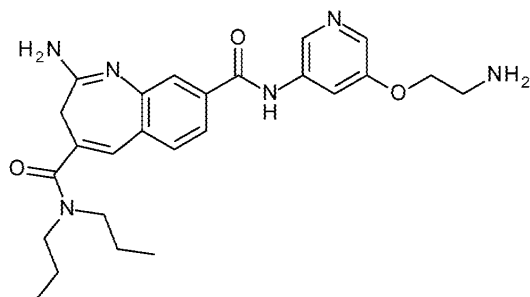
[0785]

[0786] MeOH(20.0 mL) 중 부티르알데하이드(1.0 g, 13.8 mmol) 및 2-아미노에탄올(847 mg, 13.8 mmol)의 용액에 MgSO_4 (6.65 g, 55.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하

였다. 여액에 NaBH_4 (0.58 g, 15.3 mmol)를 빙욕 하에 첨가하였다. 용액을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1)는 새로운 지점이 형성되었음을 나타낸다. 반응 용액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 물 (50 mL)에 용해하고 DCM(100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 무색 오일로서 2-(부틸아미노)에탄올(화합물 65A, 1.3 g, 80.2%, 조질)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

실시예 66

2-아미노-N8-[5-(2-아미노에톡시)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



피리딘-3-아민 대신에 t-부틸 N-[2-[(5-아미노-3-피리딜)옥시]에틸]카바메이트(화합물 66C)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(9.9 mg)로서 실시예 66을 수득하였다.

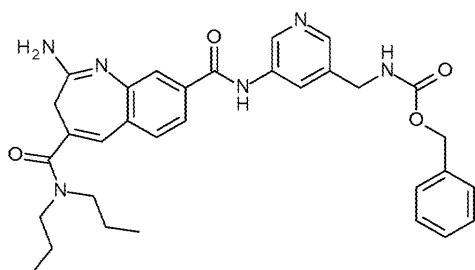
^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.57(s, 1H), 8.20-8.17(m, 2H), 8.00-7.97(m, 2H), 7.72(d, J = 8 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 4.37(t, J = 4 Hz, 2H), 3.45-3.43(m, 6H), 3.38(s, 2H), 1.75-1.66(m, 4H), 0.97-0.93(br, 6H). MS: 계산치 465(M+H) $^+$, 측정치 465(M+H) $^+$.

화합물 66C의 제조

2-(2-아미노에톡시)에탄올 대신에 2-아미노에탄올을 사용하고 3-니트로페놀 대신에 5-니트로피리딘-3-올을 사용하여 화합물 45C와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 254(M+H) $^+$, 측정치 254(M+H) $^+$.

실시예 67

벤질 N-[[5-[[2-아미노-4-(다이프로필카바모일)-3H-1-벤즈아제핀-8-카본일]아미노]-3-피리딜]메틸]카바메이트

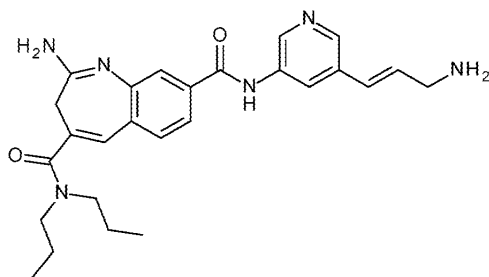


피리딘-3-아민 대신에 벤질 N-[(5-아미노-3-피리딜)메틸]카바메이트를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(17 mg)로서 실시예 67을 수득하였다.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9.12(s, 1 H) 8.44(d, J = 10.54 Hz, 2 H) 7.98-8.05(m, 2 H) 7.75(d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.22-7.42(m, 5 H) 7.14(s, 1 H) 5.14(s, 2 H) 4.47(s, 2 H) 3.50(br. s., 4 H) 3.36-3.43(m, 2 H) 1.67-1.79(m, 4 H) 0.98(d, J = 19.07 Hz, 6 H). MS: 계산치 569.3(M+H) $^+$, 측정치 569.3(M+H) $^+$.

실시예 68

2-아미노-N8-[5-[(E)-3-아미노프로프-1-엔일]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



[0801]

[0802]

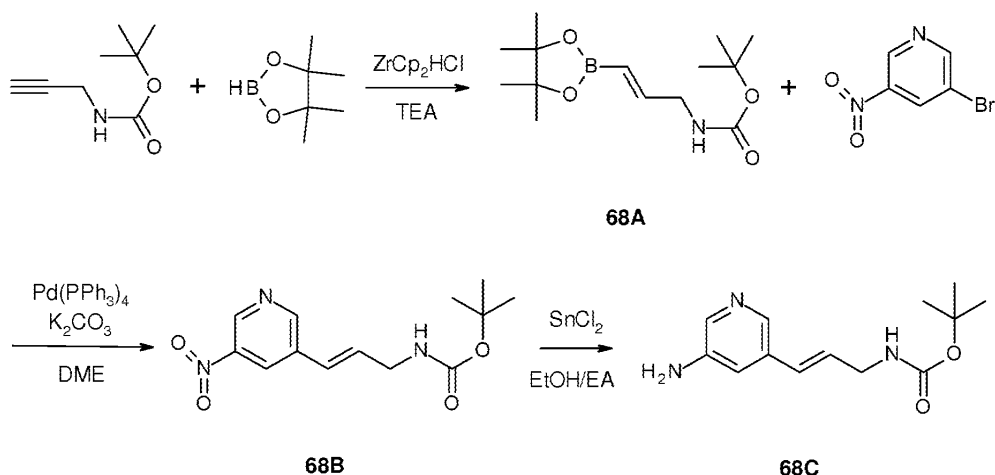
피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[(*E*)-3-(5-아미노-3-피리딜)알릴]카바메이트(화합물 68C)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(23 mg)로서 실시예 68을 수득하였다.

[0803]

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.73(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75-7.74(m, 1H), 7.57(d, J = 8 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.89(d, J = 16 Hz, 1H), 6.49-6.45(m, 1H), 3.78(d, J = 4 Hz, 2H), 3.46-3.43(m, 4H), 3.31(s, 2H), 1.72-1.67(m, 4H), 0.98-0.89(br, 6H). MS: 계산치 461(M+H) $^+$, 측정치 461(M+H) $^+$.

[0804]

화합물 68C의 제조



[0805]

[0806]

화합물 68A의 제조

[0807]

밀봉관에 *t*-부틸 프로프-2-인-1-일카바메이트(1 g, 6.44 mmol), 비스(사이클로펜타다이엔일)지르코늄 클로라이드 하이드라이드(166 mg, 644 μmol), TEA(65.2 mg, 89.8 μL , 644 μmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(1.24 g, 1.4 mL, 9.67 mmol)을 첨가하였다. 상기 관을 밀봉하고 65 $^\circ\text{C}$ (오일 욕)로 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EA(25 mL)로 희석하고 포화 NH_4Cl 로 급랭하였다. 이어서 추가의 EA(25 mL)를 첨가하고, 혼합물을 포화 NH_4Cl , 포화 NaHCO_3 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 담황색 점착성 오일(2.1 g)을 수득하였다. 콤비플래시(EA/PE = 0 내지 40%로 용리)를 통해 정제한 후, 담황색 오일로서 (*E*)-*t*-부틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)알릴)카바메이트(화합물 68A, 약 1.1 g)를 수득하였다. MS: 계산치 284(M+H) $^+$, 측정치 284(M+H) $^+$.

[0808]

화합물 68B의 제조

[0809]

25 mL 플라스크에 (*E*)-*t*-부틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)알릴)카바메이트(200 mg, 706 μmol), 3-브로모-5-니트로피리딘(143 mg, 706 μmol), K_2CO_3 (293 mg, 2.12 mmol), 다이메틸 에터(4 mL), 물(0.5 mL) 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (81.6 mg, 70.6 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 5회 탈기하고, 85 $^\circ\text{C}$ (오일 욕)로 23 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EA 및 물로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 층을 분리하고, 수층을 EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 콤비 플래시(EA/PE = 0 내지 35%로 용리함)를 통해 정제한 후, 황색 점성 오일로서 (*E*)-*t*-부틸(3-(5-니트

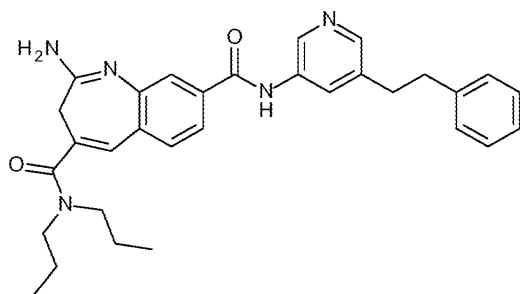
로피리딘-3-일)알릴)카바메이트(화합물 68B, 약 160 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 $280(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $280(\text{M}+\text{H})^+$.

[0810] 화합물 68C의 제조

[0811] 플라스크에 (E)-t-부틸(3-(5-니트로피리딘-3-일)알릴)카바메이트(160 mg, 573 μmol), EtOAc(3 mL) 및 에탄올(2 mL)을 첨가하였다. 담황색 용액이 형성되면 약 60°C(오일 욕)로 가열하였다. 주석 클로라이드(652 mg, 165 μmol , 3.44 mmol)를 소량으로 나눠서 첨가하였다. 반응 생성물을 60°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 EA(20 mL)로 희석하였다. KOH의 25 중량% 수용액을 첨가하였다(pH 7 초과). 침전물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 EA(15 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 황색 고체로서 t-부틸 N-[(E)-3-(5-아미노-3-피리딜)알릴] 카바메이트(화합물 68C, 약 90 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 $250(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $250(\text{M}+\text{H})^+$.

[0812] 실시예 69

[0813] 2-아미노-N8-[5-(2-페닐에틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

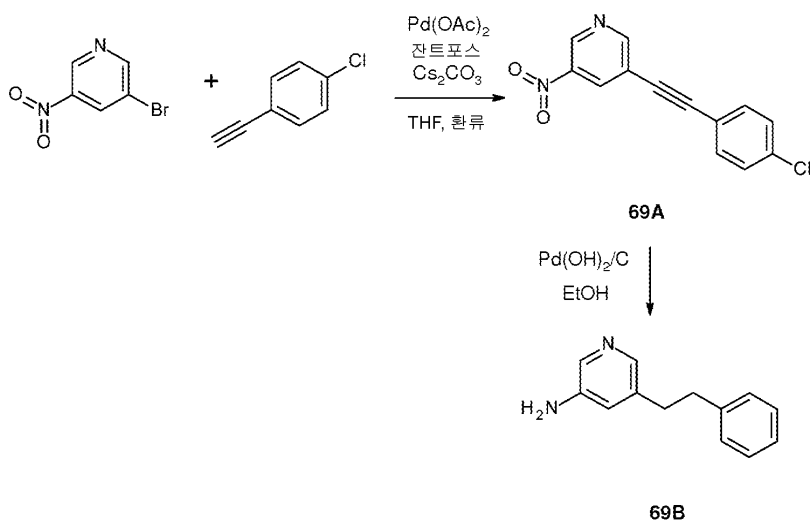


[0814]

[0815] 피리딘-3-아민 대신에 5-(2-페닐에틸)피리딘-3-아민(화합물 69B)을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(45.7 mg)로서 실시예 69를 수득하였다.

[0816] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.74(s, 1H), 8.11(s, 2H), 7.96(d, J = 4Hz, 2H), 7.70(dd, J = 12 Hz, 4 Hz, 1H), 7.27-7.24(m, 2H), 7.19-7.15(m, 3H), 7.11(s, 1H), 3.47(br, 4H), 3.31(s, 2H), 3.01-2.99(m, 4H), 1.75-1.66(m, 4H), 0.97-0.93(br, 6H). MS: 계산치 $510(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $510(\text{M}+\text{H})^+$.

[0817] 화합물 69B의 제조



[0818]

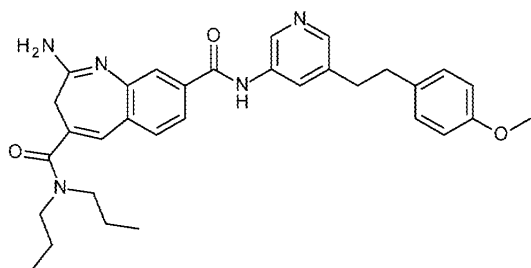
[0819] 플라스크에 3-브로모-5-니트로피리딘(203 mg, 1 mmol), 1-클로로-4-에틸벤젠(164 mg, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.2 mg, 50 μmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(57.9 mg, 100 μmol), Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) 및 THF(4 mL)를 첨가하였다. 담갈색 현탁액이 형성되었다. 이어서, 이를 N_2 로 5 분 동안 발포하

고 약 16 시간 동안 환류 가열하였다(70℃ 오일 욕). 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 짙은색 오일을 수득하였다. 오일을 콤비플래시(EA/PE = 0 내지 20% 내지 30%로 용리함)를 통해 정제하였다. 황색 고체로서 3-[2-(4-클로로페닐)에틸닐]-5-니트로-피리딘(화합물 69A, 약 200 mg)을 수득하였다. MS: 계산치 259(M+H)⁺, 측정치 259(M+H)⁺.

[0820] 플라스크에 3-((4-클로로페닐)에틸닐)-5-니트로피리딘(200 mg, 773 μmol) 및 EtOH(15 mL)를 첨가하였다. 황색 현탁액이 형성되었다. 이어서, 탄소상 Pd(OH)₂(20 중량%, 50% H₂O)(20 mg, 142 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 진공에서 빨아들인 후 혼합물을 H₂로 5회 다시 채우고, 이를 수소 풍선과 함께 실온에서 약 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 결정을 제거하고 여액을 농축하여 황색 오일로서 5-(2-페닐에틸)피리딘-3-아민(화합물 69B, 약 170 mg)을 수득하였다. MS: 계산치 199(M+H)⁺, 측정치 199(M+H)⁺.

[0821] 실시예 70

[0822] 2-아미노-N8-[5-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



[0823]

[0824] 피리딘-3-아민 대신에 5-[2-(4-메톡시페닐)에틸]피리딘-3-아민(화합물 70B)을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(50 mg)로서 실시예 70을 수득하였다.

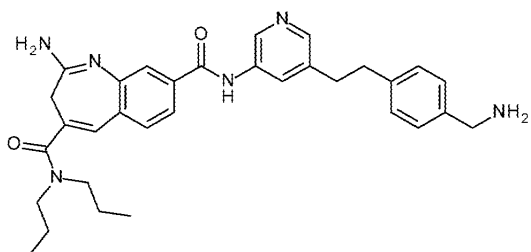
[0825] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.73(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.80(d, J = 8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8 Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 6.81(d, J = 8 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.45(br, 4H), 3.31(s, 2H), 2.98-2.89(m, 4H), 1.74-1.65(m, 4H), 0.97-0.90(br, 6H). MS: 계산치 540(M+H)⁺, 측정치 540(M+H)⁺.

[0826] 화합물 70B의 제조

[0827] 1-클로로-4-에틸닐-벤젠 대신에 1-에틸닐-4-메톡시-벤젠을 사용하여 화합물 69B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 229(M+H)⁺, 측정치 229(M+H)⁺.

[0828] 실시예 71

[0829] 2-아미노-N8-[5-[2-[4-(아미노메틸)페닐]에틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



[0830]

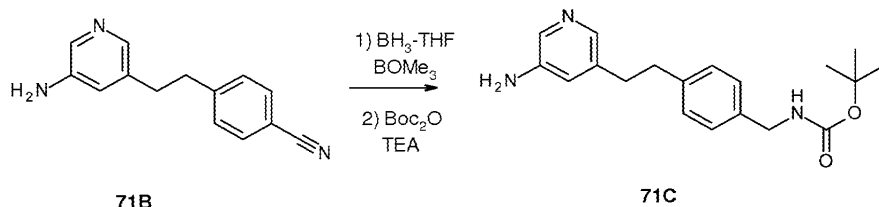
[0831] 피리딘-3-아민 대신에 t-부틸 N-[[4-[2-(5-아미노-3-피리딜)에틸]페닐]메틸]카바메이트(화합물 71C)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(20.9 mg)로서 실시예 71을 수득하였다.

[0832] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.76(br, 1H), 8.21(s, 1H), 8.08(br, 1H), 7.99-7.97(m, 2H), 7.72(d, J = 12 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8 Hz, 2H), 7.29(d, J = 8 Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 4.07(s, 2H), 3.48(br, 4H),

3.38(s, 2H), 3.04(s, 4H), 1.75-1.66(m, 4H), 1.00-0.94(br, 6H). MS: 계산치 539(M+H)⁺, 측정치 539(M+H)⁺.

[0833] 화합물 71C의 제조

[0834] 1-클로로-4-에틸일-벤젠 대신에 4-에틸일벤조니트릴을 사용하여 화합물 69B와 유사하게 4-[2-(5-아미노-3-피리딜)에틸]벤조니트릴(화합물 71B)을 제조하였다. MS: 계산치 224(M+H)⁺, 측정치 224(M+H)⁺.

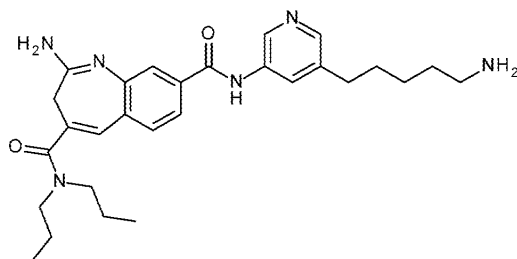


[0835]

[0836] 플라스크에 실온에서 4-(2-(5-아미노피리딘-3-일)에틸)벤조니트릴(화합물 71B, 223 mg, 1 mmol), 트라이메틸 보레이트(935 mg, 1.01 ml, 9 mmol) 및 보란 테트라하이드로푸란 복합물(3 mL, 3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 약 13.5 시간 동안 교반한 후, 이를 MeOH(10 mL)로 급랭하고 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 이 갈색 오일에 DCM(8 mL) 및 TEA(121 mg, 167 μ l, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 병옥을 사용하여 냉각한 후, Boc-무수물(218 mg, 232 μ l, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 갈색 슬러리를 수득하였다. 콤비플래시(EA/PE = 0 내지 50% 내지 100% 및 MeOH/EA = 10%로 용리함)를 통해 정제한 후, 황색 점성 오일로서 t-부틸 N-[[4-[2-(5-아미노-3-피리딜)에틸]페닐]메틸]카바메이트(화합물 71C, 약 110 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 328(M+H)⁺, 측정치 328(M+H)⁺.

[0837] 실시예 72

[0838] 2-아미노-N8-[5-(5-아미노펜틸)-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드

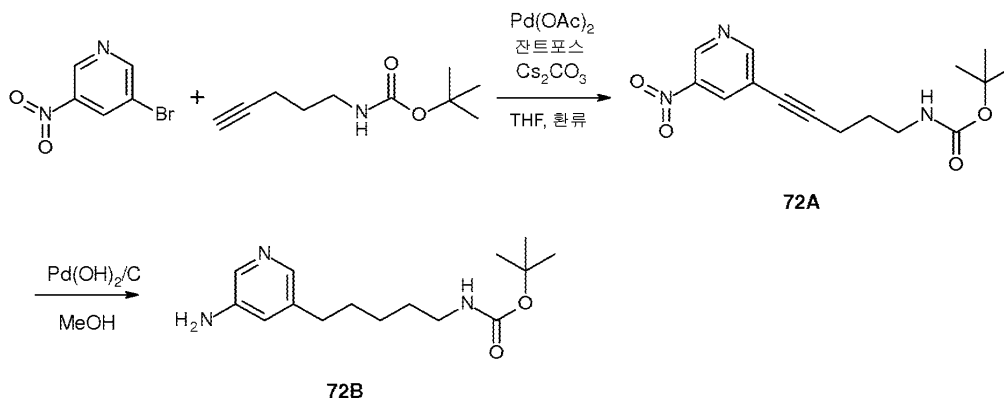


[0839]

[0840] 피리딘-3-아민 대신에 t-부틸 N-[5-(5-아미노-3-피리딜)펜틸]카바메이트(화합물 72B)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(23.9 mg)로서 실시예 72를 수득하였다.

[0841] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.70(s, 1H), 8.20(s, 2H), 7.88(s, 1H), 7.85-7.82(m, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.04(s, 1H), 3.46(br, 4H), 3.31(s, 2H), 2.94(t, J = 8 Hz, 2H), 2.75(t, J = 8 Hz, 2H), 1.80-1.65(m, 8H), 1.52-1.48(m, 2H), 0.97-0.88(m, 6H). MS: 계산치 491(M+H)⁺, 측정치 491(M+H)⁺.

[0842] 화합물 72B의 제조



[0843]

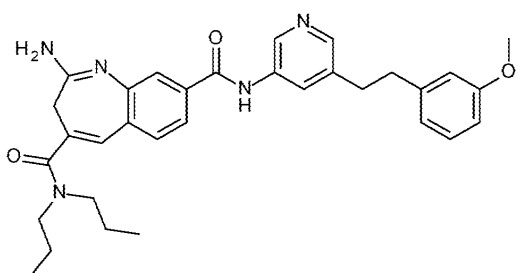
[0844] 플라스크에 3-브로모-5-니트로피리딘(60 mg, 296 μ mol), THF(2 mL), t-부틸 펜트-4-인-1-일카바메이트(59.6 mg, 325 μ mol), Pd(OAc)₂(3.32 mg, 14.8 μ mol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(17.1 mg, 29.6 μ mol) 및 Cs₂CO₃(193 mg, 591 μ mol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N₂를 사용하여 5 분 동안 발포하고 약 4.5 시간 동안 환류 가열하였다(70°C 오일 욕). 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 콤비플래시(EA/PE = 0 내지 20% 내지 40%로 용리함)를 통해 정제한 후, 담갈색 오일로서 t-부틸 N-[5-(5-니트로-3-피리딜)펜트-4-인일]카바메이트(화합물 72A)를 수득하였다.

[0845]

화합물 72A를 에탄올(8 mL)에 용해하였다. 이어서 Pd(OH)₂(50% H₂O를 사용하여 탄소상 20%)(10 mg, 71.2 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 진공에서 탈기하고 H₂로 5회 재충전하였다. 이어서, 이를 실온에서 수소 풍선과 함께 약 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 직접 농축하여 담갈색 오일로서 t-부틸 N-[5-(5-아미노-3-피리딜)펜트-4-인일]카바메이트(화합물 72B, 약 55 mg)를 수득하였다. MS: 계산치 280(M+H)⁺, 측정치 280(M+H)⁺.

[0846] **실시예 73**

[0847] **2-아미노-N8-[5-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-3-피리딜]-N4,N4-다이프로필-3H-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드**



[0848]

[0849] 피리딘-3-아민 대신에 5-[2-(3-메톡시페닐)에틸]피리딘-3-아민(화합물 73B)을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(29.4 mg)로서 실시예 73을 수득하였다.

[0850]

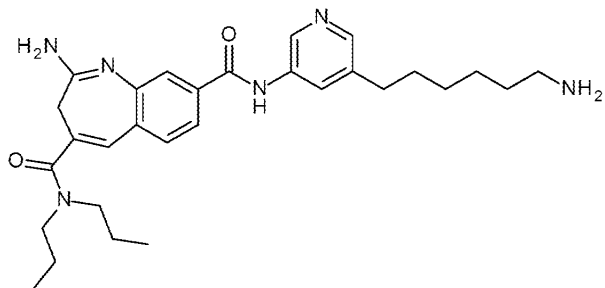
¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8.74(s, 1H), 8.10(s, 2H), 7.91-7.88(m, 2H), 7.65(d, J = 8 Hz, 1H), 7.16(t, J = 8 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.77-6.73(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.46(br, 4H), 3.31(s, 2H), 3.02-2.94(m, 4H), 1.75-1.65(m, 4H), 0.97-0.92(br, 6H). MS: 계산치 540(M+H)⁺, 측정치 540(M+H)⁺.

[0851] 화합물 73B의 제조

[0852] 1-클로로-4-에틸일-벤젠 대신에 1-에틸일-3-메톡시-벤젠을 사용하여 화합물 69B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 229(M+H)⁺, 측정치 229(M+H)⁺.

[0853] **실시예 74**

[0854] 2-아미노-*N*8-[5-(6-아미노헥실)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0855]

[0856] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[6-(5-아미노-3-피리딜)헥실]카바메이트(화합물 74B)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(17.0 mg) 실시예 74를 수득하였다.

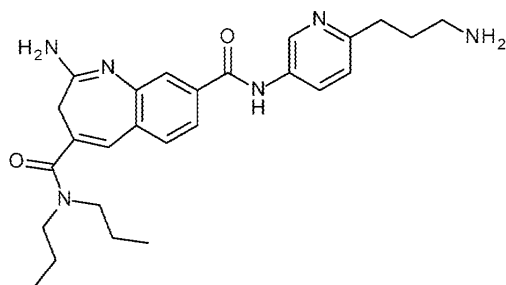
[0857] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.68(s, 1H), 8.20–8.19(m, 2H), 7.83(s, 1H), 7.77(d, J = 8 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 3.47–3.43(br, 4H), 3.31(s, 2H), 2.92(t, J = 8 Hz, 2H), 2.73(t, J = 8 Hz, 2H), 1.75–1.65(m, 8H), 1.47–1.45(m, 4H), 0.98–0.90(m, 6H). MS: 계산치 505($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 505($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0858] 화합물 74B의 제조

[0859] *t*-부틸 *N*-펜트-4-인일카바메이트 대신에 *t*-부틸 *N*-부트-5-인일카바메이트를 사용하여 화합물 72B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 294($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 294($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0860] 실시예 75

[0861] 2-아미노-*N*8-[6-(3-아미노프로필)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0862]

[0863] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[3-(5-아미노-2-피리딜)프로필]카바메이트(화합물 75B)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(33.6 mg)로서 실시예 75를 수득하였다.

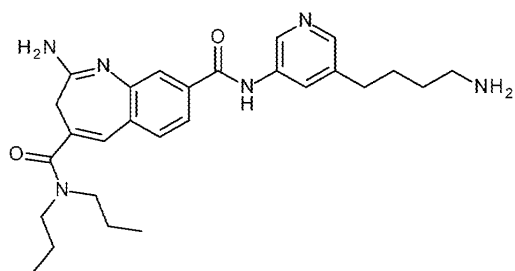
[0864] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.88(s, 1H), 8.18(dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.88(d, J = 12 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 3.46(br, 4H), 3.31(s, 2H), 3.00(t, J = 8 Hz, 2H), 2.91(t, J = 8 Hz, 2H), 2.11–2.03(m, 2H), 1.74–1.65(m, 4H), 0.9–0.92(br, 6H). MS: 계산치 463($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 463($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0865] 화합물 75B의 제조

[0866] 3-브로모-5-니트로-피리딘 대신에 2-브로모-5-니트로-피리딘을 사용하고 *t*-부틸 *N*-펜트-4-인일카바메이트 대신에 *t*-부틸 *N*-프로프-2-인일카바메이트를 사용하여 화합물 72B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 252($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 252($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0867] 실시예 76

[0868] 2-아미노-*N*8-[5-(4-아미노부틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0869]

[0870] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[4-(5-아미노-3-피리딜)부틸]카바메이트(화합물 76B)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(51.7 mg)로서 실시예 76을 수득하였다.

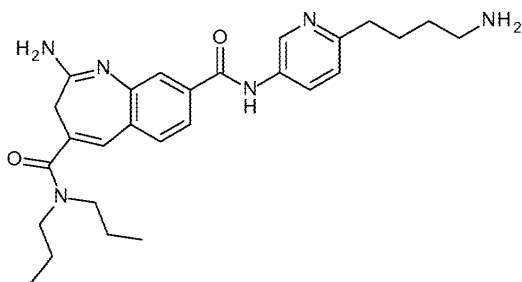
[0871] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.91(s, 1H), 8.35-8.31(m, 2H), 8.02(s, 1H), 7.99(d, J = 8 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 3.48(br, 4H), 3.38(s, 2H), 2.98(t, J = 8 Hz, 2H), 2.82(t, J = 8 Hz, 2H), 1.83-1.66(m, 8H), 0.99-0.92(br, 6H). MS: 계산치 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0872] 화합물 76B의 제조

[0873] *t*-부틸 *N*-펜트-4-인일카바메이트 대신에 *t*-부틸 *N*-부트-3-인일카바메이트를 사용하여 화합물 72B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 266($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 266($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0874] 실시예 77

[0875] 2-아미노-*N*8-[6-(4-아미노부틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복스아미드



[0876]

[0877] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[4-(5-아미노-2-피리딜)부틸]카바메이트(화합물 77B)를 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(51.6 mg)로서 실시예 77을 수득하였다.

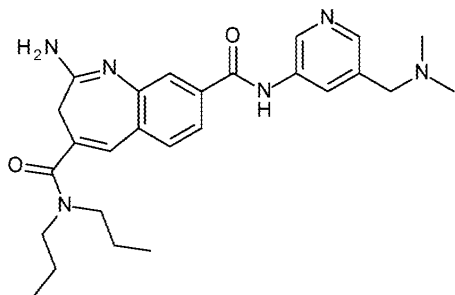
[0878] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9.10(m, 1H), 8.38(m, 1H), 8.02-7.98(m, 2H), 7.72(d, J = 8 Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.12(s, 1H), 3.48(br, 4H), 3.38(s, 2H), 3.01-2.94(m, 4H), 1.87-1.82(m, 2H), 1.78-1.69(m, 6H), 0.99-0.92(br, 6H). MS: 계산치 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0879] 화합물 77B의 제조

[0880] 3-브로모-5-니트로-피리딘 대신에 2-브로모-5-니트로-피리딘을 사용하고 *t*-부틸 *N*-펜트-4-인일카바메이트 대신에 *t*-부틸 *N*-부트-3-인일카바메이트를 사용하여 화합물 72B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. MS: 계산치 266($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 측정치 266($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0881] 실시예 78

[0882] 2-아미노-*N*8-[5-[(다이메틸아미노)메틸]-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



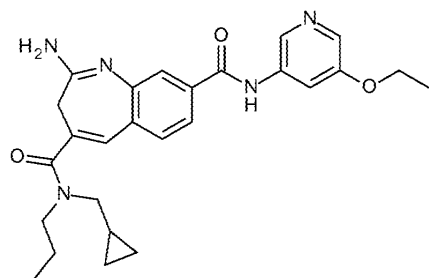
[0883]

[0884] 피리딘-3-아민 대신에 5-[(다이메틸-아미노)메틸]피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(16 mg)로서 실시예 78을 수득하였다.

[0885] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.99(br. s., 1H), 8.65(br. s., 1H), 8.52(br. s., 1H), 7.98-8.09(m, 2H), 7.74(d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.14(br. s., 1H), 4.48(br. s., 2H), 3.49(br. s., 4H), 3.40(br. s., 2H), 2.96(br. s., 6H), 1.72(d, J = 6.40 Hz, 4H), 0.88-1.08(m, 6H). MS: 계산치 463(M+H) $^+$, 측정치 463(M+H) $^+$.

[0886] 실시예 79

[0887] 2-아미노-*N*4-(사이클로프로필메틸)-*N*8-(5-에톡시-3-피리딜)-*N*4-프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



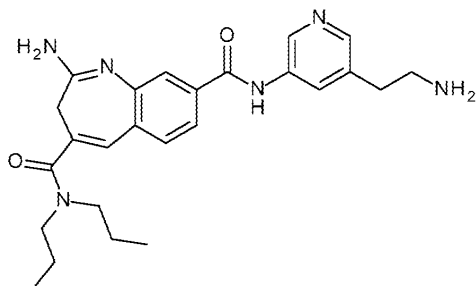
[0888]

[0889] *m*-톨루이딘 대신에 5-에톡시피리딘-3-아민 및 3-(프로필아미노)프로판-1-올 대신에 *N*-(사이클로프로필메틸)프로판-1-아민을 사용하여 실시예 26과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(16.5 mg)로서 실시예 79를 수득하였다.

[0890] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8.74(br, 1H), 8.17-8.12(m, 2H), 8.02-7.98(m, 2H), 7.73(d, J = 8 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 4.25-4.20(m, 2H), 3.58(t, J = 8 Hz, 2H), 3.42(d, J = 8Hz, 2H), 3.39(s, 2H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.48(t, J = 8 Hz, 3H), 1.11(brs, 1H), 0.96(br s, 3H), 0.63-0.61(br, 2H), 0.31(br s, 2H). MS: 계산치 462(M+H) $^+$, 측정치 462(M+H) $^+$.

[0891] 실시예 80

[0892] 2-아미노-*N*8-[5-(2-아미노에틸)-3-피리딜]-*N*4,*N*4-다이프로필-3*H*-1-벤즈아제핀-4,8-다이카복사미드



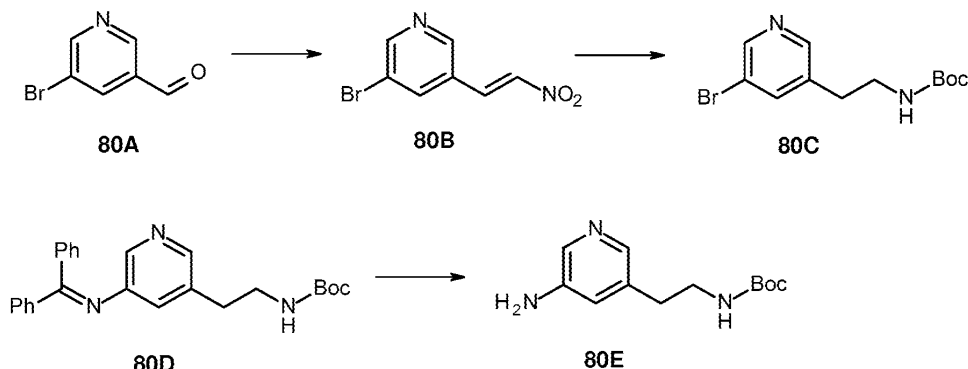
[0893]

[0894] 피리딘-3-아민 대신에 *t*-부틸 *N*-[2-(5-아미노-3-피리딜)에틸]카바메이트(화합물 80E)를 사용하여 실시예 1과 유

사하게 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체(63 mg)로서 실시예 80을 수득하였다.

[0895] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9.02(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.01-7.98(d, J = 10 Hz, 1H), 7.73-7.71(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 3.47(br. s., 4H), 3.37(s, 2H), 3.31-3.28(m, 2H), 3.14-3.10(m, 2H), 1.73-1.67(m, 4H), 0.96(br. s., 6H). MS: 계산치 449.4(M+H)⁺, 측정치 449.4(M+H)⁺.

[0896] 화합물 80E의 제조



[0897]

[0898] 화합물 80B의 제조

[0899] DCM(100 mL) 중 5-브로모니코틴알데하이드(5.0 g, 27.0 mmol)의 용액에 Et_3N (5.46 g, 54.1 mmol) 및 CH_3NO_2 (8.2 g, 135.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공에서 농축하여 황색 오일로서 조질 생성물(6.7 g)을 수득하고, 이를 DCM(100 mL)에 용해하였다. 이어서 DMAP(3.63 g, 29.7 mmol) 및 아세트산 무수물(3.58 g, 35.1 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 용액을 20℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 이를 물(200 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(500 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)를 통해 정제하여 황색 고체로서 (E)-3-브로모-5-(2-니트로비닐)피리딘(화합물 80B, 4.1 g, 2 단계에 대한 수율 66.5%)을 수득하였다.

[0900] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.78(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.97-7.92(d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.63-7.59(d, J = 18.4 Hz, 1H).

[0901] 화합물 80C의 제조

[0902] THF(60 mL) 중 (E)-3-브로모-5-(2-니트로비닐)피리딘(화합물 80B, 2.0 g, 8.7 mmol)의 용액에 -30℃에서 LiAlH_4 (1.33 g, 35.1 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -10℃로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물로 급랭하고 이어서 Boc_2O (2.3 g, 10.5 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 이를 물(50 mL)에 붓고 이어서 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사(화합물 80B(1.0 g)로부터의 또 하나의 배취 존재)를 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 30/1)를 통해 정제하여 황색 오일로서 t-부틸(2-(5-브로모피리딘-3-일)에틸)카바메이트(화합물 80C, 1.1 g, 화합물 80B(3.0 g)로부터의 2개 배취에 대한 수율 28.0%)를 수득하였다. MS: 계산치 301(M+H)⁺, 측정치 301.1(M+H)⁺, 303.1(M+H)⁺.

[0903] 화합물 80D의 제조

[0904] 다이옥산(20 mL) 중 t-부틸(2-(5-브로모피리딘-3-일)에틸)카바메이트(화합물 80C, 800 mg, 2.67 mmol)의 용액에 다이페닐메탄이민(482 mg, 2.67 mmol), Xant-phos(463 mg, 0.80 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.61 g, 8.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3회 탈기하고 이어서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (244 mg, 0.267 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 3회 탈기하고 80℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc(50 mL)로 희석하고 이어서 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 오일로서 t-부틸(2-(5-((다이페닐메틸렌)아미노)피리딘-3-일)에틸)카바메이트(화합물 80D, 1.07 g, 조질)를 수득하고, 이를 MeOH(30 mL)에 용해한 후 AcONa(1.09 g, 13.35 mmol) 및 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (278 mg, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 이를

진공에서 농축하였다. 잔사를 물(50 mL)로 희석하고 이어서 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사(화합물 80C(0.3 g)로부터의 또 하나의 배취 존재)를 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)를 통해 정제하여 황색 고체로서 t-부틸(2-(5-아미노피리딘-3-일)에틸)카바메이트(화합물 80E, 230 mg, 화합물 80C(총 1.1 g)로부터의 수율 26.4%)를 수득하였다. MS: 계산치 $238(\text{M}+\text{H})^+$, 측정치 $238(\text{M}+\text{H})^+$.