

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
 C07D 487/06

(11) 공개번호 10-2001-0020386  
 (43) 공개일자 2001년03월15일

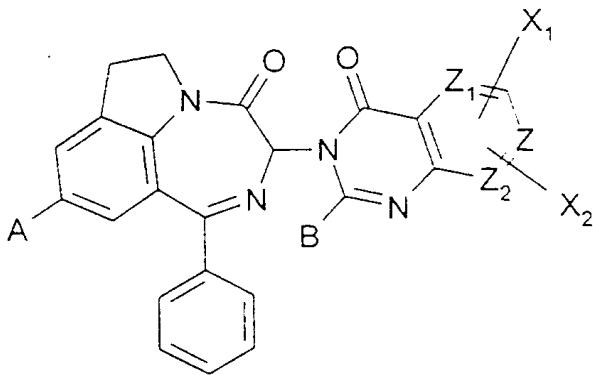
(21) 출원번호	10-1999-7010008
(22) 출원일자	1999년 10월 29일
번역문제출일자	1999년 10월 29일
(86) 국제출원번호	PCT/EP 98/02827
(86) 국제출원출원일자	1998년 04월 30일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨  EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀란드 사이프러스  OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 종양아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지ки스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 인도네시아 유고슬라비아 가나
(30) 우선권주장	97/05422 1997년 04월 30일 프랑스(FR)
(71) 출원인	파르케-다비 다비 칸떼
(72) 발명자	프랑스 92400 꾸르베브와 아브뉘 드 라르쉬 10 파스칼, 이브  프랑스에프-92500뮐말메종뤼조르즈뚜르니에르16 브르노프, 캐더린  프랑스에프-91700스테쥬네비에브-데-브와뤼레오라그랑쥐5 고딜리에르, 베르나르  프랑스에프-92000낭뜨르뤼드질리나28 쟈코벨, 앙리  프랑스에프-91550빠라브에이뽀스떼아브뉘드제네랄드골65 칼베, 알랭  미국48104미시간주앤파버아스터드라이브1438 페인, 아드리안  영국티엔163에이치지켄트웨스터햄비긴힐서더랜드애비뉴90 달, 스바인, 군발트  프랑스에프-91190지프수르이베뜨알레드라피에스드테르45 (74) 대리인 주성민, 김영

**심사청구 : 없음****(54) 포스포디에스테라제 4를 억제하는 디아제피노인돌론****요약**

본 발명은 화학식(1)을 갖는 포스포디에스테라제 4를 억제하는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식(1)의 화합물을 이용하여 천식, 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 폐고혈압증, 간

손상, 뼈손실, 패혈증성 쇼크 또는 다중 경화증을 예방 또는 치료하는 방법 및 화학식(1)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

<화학식 1>



### 색인어

디아제피노인돌론, 포스포디에스테라제 4 억제제

### 영세서

### 기술분야

본 발명은 포스포디에스테라제 4 억제제에 의해 치료될 수 있는 질환을 치료할 수 있는 약제의 제조에 유용한 신규 [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온에 관한 것이다. 이러한 약제들은, 특히 염증 방지제, 알레르기 방지제, 기관지 확장제제 또는 천식 방지제로서 유용하고, 소화기 또는 심장 부작용이 없다. 또한 본 발명에 따른 화합물로 치료받을 수 있는 증상으로는 궤양성 대장염 및 크론씨 병과 같은 염증성 장질환, 폐고혈압증과 같은(1차 또는 2차) TNF- $\alpha$ 의 현저한 증가가 특징인 질환, 특히 면역성 또는 염증성 간 손상에 따른 간 이상, 골 손실(골다공증 또는 골연화증), 패혈증성 쇼크 및 다중 경화증이 포함된다.

### 배경기술

시클릭 아데노신 3',5'-모노포스페이트(cAMP)는 어디에나 존재하는 세포내 2차 메신저, 즉 1차 메신저(호르몬, 신경 전달 물질 또는 오타코이드(autacoid))와 세포 기능 수용간의 중간체이다: 1차 메신저는 cAMP를 합성하는 효소를 자극하고, cAMP는 요청하는 세포에 따라 대사, 수축 또는 분비와 같은 매우 많은 관능에 참여한다.

cAMP의 효과는 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제, 즉 그의 가수분해를 촉매화하여 아데노신 5'-모노포스페이트를 비활성화하는 세포내 효소에 의해 분해될 경우 종료된다.

포유류에 있어, 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제(PDE)는 7종 이상의 형태가 구별되고, 이는 그들의 구조, 동역학적 행동, 기질 특이성 또는 작동체에 대한 그들의 감도에 따라 1부터 7까지 번호가 매겨진다[비보(Beavo J. A.) 등의 문헌 Trends Pharmacol. Sci. 11, 150-155(1990), Molecular Pharmacol. 46, 399-405 참조]. 이런 상이한 형태의 분포는 조직에 따라 다양하다.

따라서, PDE 동질효소 중 한 형태인 특이 억제제는 이러한 효소의 형태가 발견되는 세포 내 cAMP의 증가만을 야기해야 한다.

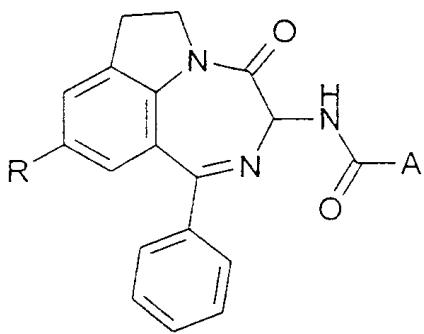
염증에 관련된 백혈구 중 cAMP의 증가는 마스트 세포, 단핵 세포, 호산성 및 호염기성 다핵 백혈구 합성의 억제 및 매개체의 방출, 호중성 및 호산성 다핵 백혈구의 세포유주 및 탈과립의 억제, 임파구 분열 및 분화의 억제와 같은 그들의 활성을 억제한다. 이러한 매개체 중에서, 사이토카인(cytokine), 구체적으로 (종양 괴사 인자) TNF- $\alpha$  및 인터루킨(interleukin)은 염증 징후의 시발, 특히 기도 중 알레르겐에 의한 자극을 수용하는데 중요한 역할을 하는 T 임파구 및 호산성 다핵 백혈구에 의해 생성된다. 또한, cAMP는 기도의 연 근육섬유의 근신장을 감소시킨다.

이러한 세포 및 조직에서, PDE4 효소는 cAMP의 가수분해에 중요한 역할을 한다. 따라서, 선택적인 PDE4 억제제는 염증 방지, 알레르기 방지 및 기관지확장의 약제 및 염증 세포에 의한 기도의 침윤 및 기관지 수축이 관찰된 천식의 치료에 있어 약제학적 활성을 가질 것으로 기대될 수 있다. 천식은 빈번하게 발생하고, 종종 심각한 상태가 된다. 치료받을 수 있는 기타 의료 상태에 대한 사망률 경향이 근래에 감소하는 반면, 천식은 그를 치료하기 위한 개선된 약물요법이 사용가능함에도 불구하고 보다 널리 퍼지고, 보다 심각하며, 보다 치명적인 것이 되고 있다[랭(Lang D.M.)의 문헌 Ann. Allergy Asthma Immunol., 1997; 78: 333-7 참조]. 경구 치료법의 사용이 크게 요구되는 아이들에게 있어 특히 널리 퍼져있다.

수년 동안, 유효한 PDE4 억제제를 얻고 개발하기 위해서 광범한 연구가 수행되어 왔다. 이는 다른 종의 포스포디에스테라제에 대하여 다수의 유효한 PDE4 억제제가 활성을 나타낸다는 사실때문에 어려운 것으로 증명되고 있다.

PDE4 억제제의 활성 및 선택성의 농도는 cAMP에 의해 조절되는 기능의 범위 측면에서 상당한 문제점을 나타내고 있다. 따라서, 다른 종에 속해 있는 PDE에 대하여 어떠한 행동을 하지 않는, 유효하고 선택적인 PDE4 억제제가 요구된다. WO 96 11690에는 포스포디에스테라제 4 억제제일 수 있는, 질환을 치료하기 위

한 약제의 제조를 위하여 하기 화학식의 디아제피노인돌론 유도체의 사용을 개시하고 있다.

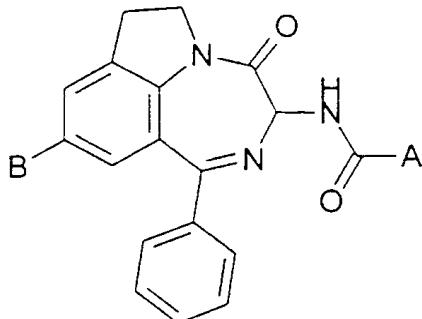


상기식에서,

R은 수소, 저급의 알킬 또는 저급의 알콕시이고,

A는 임의로 치환된 방향족 고리계이다.

WO 97/36905에는 하기 화학식의 디아제피노인돌론을 개시하고 있다.



상기식에서,

A는 임의로는 치환된 아릴 또는 질소가 포함된 헤테로아릴이고,

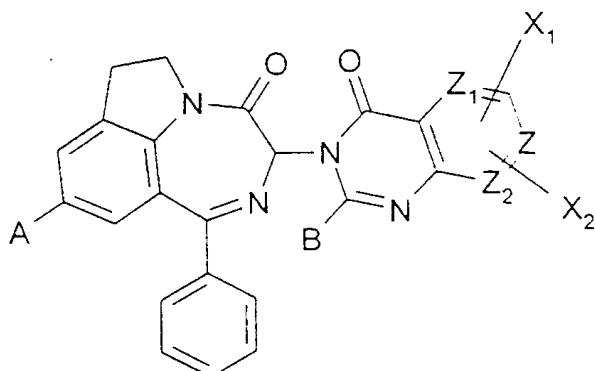
B는 히드록실 또는 그자체가 임의로 치환된 아미노 라디칼이다. 이러한 생성물은 PDE4의 억제에 의해 치료할 수 있는 질환을 치료하기에 유용하다.

유효하고 선택적인 PDE4 억제제에 대한 연구에는 여전히 PDE4 효소가 관련된 병의 상태를 치료하기 위한 주요 목적이 남아있다.

#### 발명의 요약

본 발명은 다른 PDE 종에게는 활성을 나타내지 않는 농도에서 매우 유효한 PDE4 억제제인 신규 [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 유도체를 제공한다. 본 발명은 하기 화학식의 디아제피노인돌론(1), 특히 그들의 배열이 [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 고리계의 3번 탄소에 의해 결정되는 화합물의 라세미 형태 및 각 이성체, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르, 아미드 및 그의 약물전구체에 관한 것이다.

#### 화학식 1

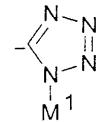


상기 식에서,

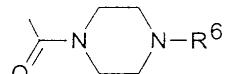
A는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, OR<sup>1</sup>, 히드록시, 니트로, 시아노, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup> 또는 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 시클로프로필, 시클로프로필메틸이거나, 그들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 형성된 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>는 4 내지 5개의 탄소를 갖는 고리를 나타냄)이고;

B는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>OM, -CH<sub>2</sub>OC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>(CO)<sub>b</sub>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>C(=O)OM(Y<sup>1</sup>은 -(5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>(5는 -NH 또는 0임)또는 -NHCHR<sup>A</sup>-C(=O)-이고, Y<sup>2</sup>는 수소, 히드록시, -OCH<sub>3</sub> 또는 4-모르폴리닐이고, M은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, a는 1 또는 2, b는 0 또는 1, c는 0, 1 또는 2임)이고; ;

Z가 CH일 때 Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 모두 CH 또는 N이거나, Z가 N일 때 Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>가 모두 CH이고;



X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, 할로겐, 시아노, , -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬,



-C(=O)R<sup>3</sup>, -C(=O)OR<sup>3</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 이고;

R<sup>3</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 벤질, 펜에틸 또는 -Q<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -CHR<sup>A</sup>-C(=O)OM<sup>1</sup> 또는 -Q<sup>3</sup>-Q<sup>4</sup>이고;

R<sup>6</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 -Q<sup>3</sup>-Q<sup>5</sup>이고;

R<sup>A</sup>는 그가 결합된 탄소 원자가 S 또는 R 배열을 갖는 천연 α-아미노산의 잔기이고,

Q<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHOH)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-이고;

Q<sup>2</sup>는 히드록시, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 4-모르폴리닐이고;

Q<sup>3</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고;

Q<sup>4</sup>는 -NHN<sup>1</sup>, -NM<sup>1</sup>M<sup>2</sup> 또는 4-모르풀리닐이고;

Q<sup>5</sup>는 -M<sup>1</sup> 또는 -OM<sup>1</sup>이고;

M<sup>1</sup> 및 M<sup>2</sup>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

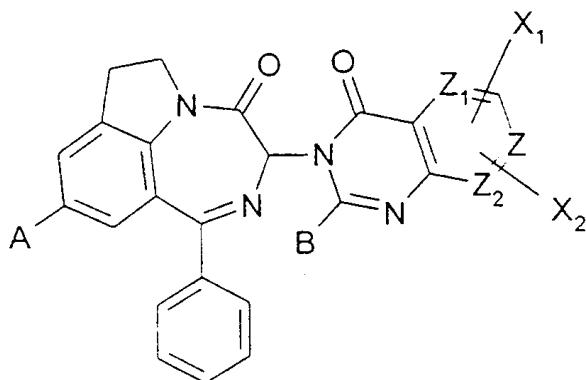
p는 0, 1, 2 또는 3이며, m이 0이 아닌 경우, p는 0이 아니다.

또한 본 발명은 그들을 제조하는 방법 및 PDE4 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 치료용 약제를 얻기 위한 그들의 용도에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식의 디아제피노인돌론(1), 특히 그들의 배열이 [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 고리계의 3번 탄소에 의해 결정되는 그의 라세미 형태, 각 이성체 뿐만 아니라 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 에스테르, 아미드 및 약물전구체에 관한 것이다.

&lt;화학식 1&gt;

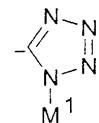


상기 식에서,

A는 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $OR^1$ , 히드록시, 니트로, 시아노,  $-NH_2$ ,  $-NHR^1$  또는  $-NR^1R^2$ (여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬, 시클로프로필, 시클로프로필메틸이거나 그들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 형성된  $NR^1R^2$ 는 4 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 고리를 나타냄)이고;

B는 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $-CH_2OM$ ,  $-CH_2OC(=O)(CH_2)_a(CO)_bY^1Y^2$  또는  $-(CH_2)_cC(=O)OM$ (여기서,  $Y^1$ 은  $-(5CH_2CH_2)_c$  ( $c$ 는 5는  $-NH$  또는 0임) 또는  $-NHCHR^A-C(=O)-$ 이고,  $Y^2$ 는 수소, 히드록시,  $-OCH_3$  또는 4-모르폴리닐이고, M은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고, a는 1 또는 2, b는 0 또는 1, c는 0, 1 또는 2임)이고;

Z가 OH일 때  $Z_1$  및  $Z_2$ 가 모두 OH 또는 NI거나, Z가 N일 때  $Z_1$  및  $Z_2$ 가 모두 CH이고;



$X_1$  및  $X_2$ 는 독립적으로 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $-(CH_2)_nOR^3$ , 할로겐, 시아노,  $-O-C_1-C_6$  알킬,  $-C(=O)R^3$ ,  $-C(=O)OR^3$ ,  $-C(=O)NR^4R^5$  또는  $O$   $N-R^6$ 이고;

$R^3$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 벤질, 펜에틸 또는  $-Q^1-Q^2$ 이고;

$R^4$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^5$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $-CHR^A-C(=O)OM^1$  또는  $-Q^3-Q^4$ 이고;

$R^6$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $-Q^3-Q^5$ 이고;

$R^A$ 는 그가 결합된 탄소 원자가 S 또는 R 배열을 갖는 천연  $\alpha$ -아미노산의 잔기이고,

$Q^1$ 은  $-(CH_2)_n-(CHOH)_m-(CH_2)_p-$ 이고;

$Q^2$ 는 히드록시,  $-O-C_1-C_6$  알킬,  $-OC(=O)-C_1-C_6$  알킬 또는 4-모르폴리닐이고;

$Q^3$ 은  $-(CH_2)_n-$ 이고;

$Q^4$ 는  $-NHR^1$ ,  $-NM^1M^2$  또는 4-모르폴리닐이고;

$Q^5$ 는  $-M^1$  또는  $-OM^1$ 이고;

$M^1$  및  $M^2$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이며, m이 0이 아닌 경우, p는 0이 아니다.

화학식 1의 화합물의 바람직한 실시양태에서, [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 고리계의 3번 탄소는 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 따른 S 배열을 갖는다.

화학식 1의 화합물의 또 다른 바람직한 실시양태에서,

A는 수소, 메틸, 히드록시,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  또는 1-피롤리디닐이고;

B는  $C_1-C_4$  알킬,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CO_2-CH_2-CH_3$ 이고;

$X_1$  및  $X_2$ 는 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시,  $-CH_2OH$ , F, Cl, Br,  $-C(=O)OR^3$  또는  $C(=O)NR^4R^5$  (여기서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 상기 정의한 바와 같음)이다.

화학식 1의 화합물의 또 다른 바람직한 실시양태에서,

A는  $-CH_3$  또는  $-NH_2$ 이고;

B는  $-CH_3$  또는  $-CH_2OCH_3$ 이다.

화학식 1의 화합물의 또 다른 바람직한 실시양태에서,

Z,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는  $CH_3$ 이고;

$X_1$  또는  $X_2$ 는 퀴나졸린 고리계의 5번 위치에서 메틸, F, Cl, Br이다.

화학식 1의 화합물의 또 다른 특히 바람직한 실시양태에서,

Z,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는  $CH_3$ 이고;

A는  $-NH_2$ 이고;

$X_1$  또는  $X_2$ 는 퀴나졸린 고리계의 7번 위치에서  $-C(=O)OR^3$ ,  $-C(=O)NR^4R^5$  (여기서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 상기 정의한 바와 같음)이다.

본 발명의 가장 바람직한 실시양태에서, 화합물들은 다음과 같다.

(3S) 3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-메톡시-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

2-메틸-3-(9-메톡시-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 메틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메톡시-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산.

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 메틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

D-글루카민 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산염;

(3R) 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

(3S) 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-아세톡시-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-메톡시-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-히드록시-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 1-(2S)-글리세를 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-히드록시-3-모르폴린-4-일-프로필 에스테르.

9-메틸-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-

4-온:

(3S) 9-메틸-3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 9-메틸-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 9-메틸-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.;

(3S) 9-메틸-3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(5-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(7-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(6-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(6-브로모-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-5-카르복실산 t-부틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-5-카르복실산;

3-(7-히드록시메틸-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 3-(5-플루오로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(9-메틸-3-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-카르복실산 에틸 에스테르;

5-클로로-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-카르복실산 에틸 에스테르;

3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일)-아세트산 에틸 에스테르;

아세트산 3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸 에스테르;

9-메틸-3-(2-메틸옥시메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-메틸-3-(2-히드록시메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

석신산 모노-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸] 에스테르;

[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산 모노-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸] 에스테르;

N-(2-모르폴리노-4-일-에틸)-석신남산 3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일-메틸 에스테르;

석신산 3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸 에스테르 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르;

6-t-부톡시카르보닐아미노-2-[3-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메톡시카르보닐]프로파오닐아미노]-헥사노산 메틸 에스테르;

3-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일]-프로파노산 에틸 에스테르.

(3S) 3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-1-온;

3-(2-메틸-4-옥소-4H-프테리딘-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,7-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,6,8-트리메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(8-브로모-2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

5-클로로-2-메틸-3-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린.

(3S) 9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 이성체;

3-(9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,6,8-트리메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복사미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보니트릴;

9-메틸-3-[2-메틸-4-옥소-7-(1H-테트라졸-5-일)-4H-1-퀴나졸린-3-일]-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-N-메틸카르복사미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-N-디메틸카르복사미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-

3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산(3-(모르풀린-4일-프로필)-아미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-(2-아미노)-에틸카르복사미드 및 그의 염산염;

3-{7-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일]-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 및 그의 염산염;

(2S) 6-t-부톡시카르보닐아미노-2-{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보닐]아미노}-헥사노산 메틸 에스테르;

(2S) 6-아미노-2-{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보닐]-아미노}-헥사노산 메틸 에스테르.

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 펜타플루오로페닐 에스테르;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-티로신;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-알라닌;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-페닐알라닌;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-글리신;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-류신;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-아스파르트산;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-글루탐산;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-라이신;

2{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보닐]-아미노}-3-페닐-(L)-프로피온산 에틸 에스테르;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실)-프롤린.

본 명세서의 이전 및 이후에서,

용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬" 및 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬"은 각각 1 내지 4, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 지방 족기를 의미하고, 그 예로는 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, n-헥실 및 이소헥실이 포함된다;

용어 "O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬" 및 "O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬"은 상기 언급된 각각 1 내지 4, 1 내지 6개의 산소 원자에 부착된 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미하고, 그 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로포시, t-부톡시 등이 포함된다;

용어 "천연 α 아미노산"은 단백질의 성분인, 천연적으로 발생한 아미노산 중 1종을 의미한다: 따라서, 전형적인 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 세린, 시스테인, 트레오닌, 라이신, 아르기닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 티로신, 메티오닌, 트립토판, 히스티딘 및 프롤린이 포함된다;

방향족은 페닐, 피리딜 또는 피라지닐 고리를 포함하는 화합물을 의미한다;

할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다:

기호 "-"는 결합을 의미한다:

용어 "환자"는 사람을 포함한 모든 동물, 예를 들면, 사람, 소, 개, 고양이, 염소, 양 및 돼지가 포함된다;

당분야의 숙련자들은 천식, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 골 손실, 폐고혈압, 간 손상, 폐혈증성 쇼크, 다중 경화증 또는 케양성 대장염 및 크론씨 병과 같은 염증성 장 질환을 보유했거나, 보유하고 있거나, 보유할 위험성이 있는 환자들을 쉽게 인식할 수 있다.

치료 유효량은 환자에게 투여되었을 때 질환의 증상을 예방하거나 개선하는 화합물(1)의 양이다.

본 발명의 화합물은 단독 또는 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 조성물은 경구, 직장, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하), 조내, 협막내, 복막내, 방광내, 국부적(분말, 연고 또는 점적액) 또는 구강 또는 비강 분무로서 투여될 수 있다.

조제에 허용가능한 염의 경도를 문헌[J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]에서 찾을 수 있다. 그러나, 염기성 부분을 보유한 약물학적으로 허용가능한 화학식(1)의 화합물의 염은 비독성 무기 또는 유기 산, 예를

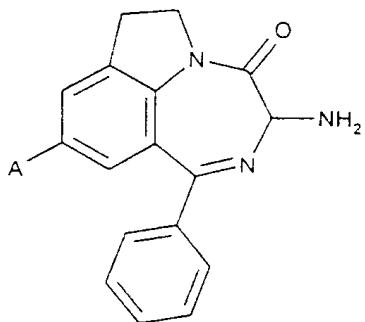
들면, 브롬화수소산, 염산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 석신산, 타르타르산, 시트르산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 푸마르산, 톨루엔솔폰산, 이세티온산의 염 등과 같은 산으로부터 형성된 화학식(1)의 화합물의 부가염을 의미한다. 또한, 유도체(1)의 다양한 4급 암모늄염이 본 발명의 화합물의 범주안에 포함된다. 산성 부분을 보유한 약물학적으로 허용가능한 화학식(1)의 화합물의 염은 비독성 무기 또는 유기 염기, 예를 들면, 알칼리 금속 및 알칼리토 금속 히드록시드(나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 히드록시드), 아민(디벤질에틸렌디아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 피롤리딘, 벤질아민 등) 또는 대체물로 테트라에틸암모늄 히드록시드와 같은 4급 암모늄 히드록시드아 같은 염기로부터 형성된 화학식(1)의 화합물의 일반적인 염을 의미한다.

본 발명의 또 다른 측면은,

i) A 및 Z는 (1)에서 정의된 바와 같고, B는 카르복실산 관능기를 포함하는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같고, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 반응성 히드록실 관능기를 갖는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같은 화합물(1)을 제조하기 위하여, 화학식(2)의 아미노디아제피노인돌론 중간체와 화학식(3a)의 방향족 2-아미도산 또는 화학식(3b)의 4-옥소-4H-옥사진 또는 95 내지 5 중량%의 중간체(3a)와 5 내지 95 중량%의 중간체(3b)를 포함하는 혼합물(여기서, 두 중간체에서 동일한 B, Z, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 상기 정의된 의미와 같음)을 반응시키거나,

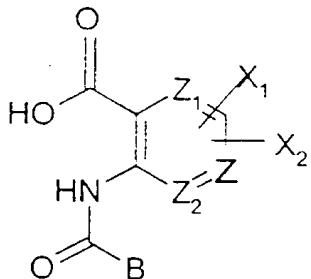
중간체(3a)와 중간체(3b)는 단리되거나, 그렇지 않다면 N-아실화에 의해 그들의 제조 후, 적합한 시점에서 1,1,1-트리메톡시에탄 또는 반응물 (B-CO)<sub>n</sub>W(여기서, B는 카르복실산 관능기를 함유하는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같고, n이 1일 때 W는 할로겐, 특히 염소 또는 브롬이거나, n이 2일 때 W는 별법으로 산소임) 또는 최종적으로 화학식(3c)의 이민으로 고리화하고, 얻은 중간체를 고리화하거나;

## 화학식 2

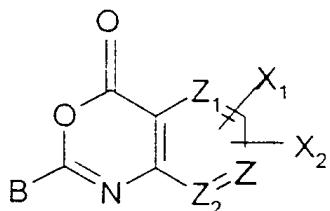


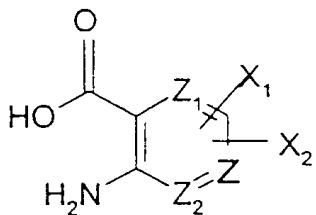
1

## 화학식 3a



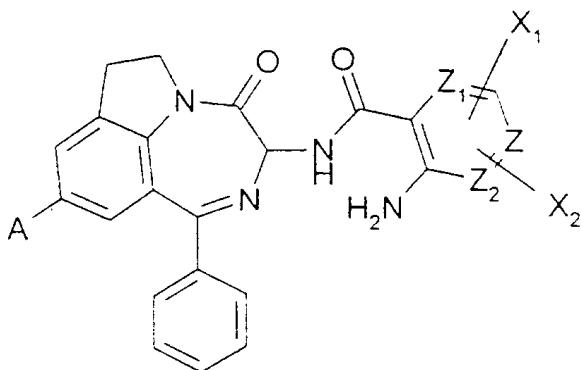
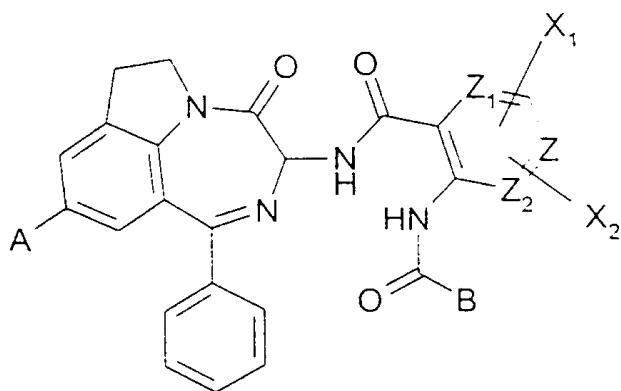
## 화학식 3b



**화학식 3**

(상기식에서, A는 (1)에서 정의된 바와 같고, B, Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>가 상기 정의된 의미와 같음)

ii) B 및 Z는 (1)에서 정의된 바와 같고, A는 아미노를 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같고, X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub>는 반응성 히드록실 관능기를 함유하는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같은 화합물(1)을 제조하기 위하여, 화학식(4)의 디아제피노인돌론의 중간체를 상기 정의된 반응물 (B-CO)<sub>n</sub>W(여기서, B는 상기 정의된 바와 같음)로 N-아실화시켜, 고리화되어 디아제피노인돌론(1)이 되는 화학식(5)의 중간체를 얻거나;

**화학식 4****화학식 5**

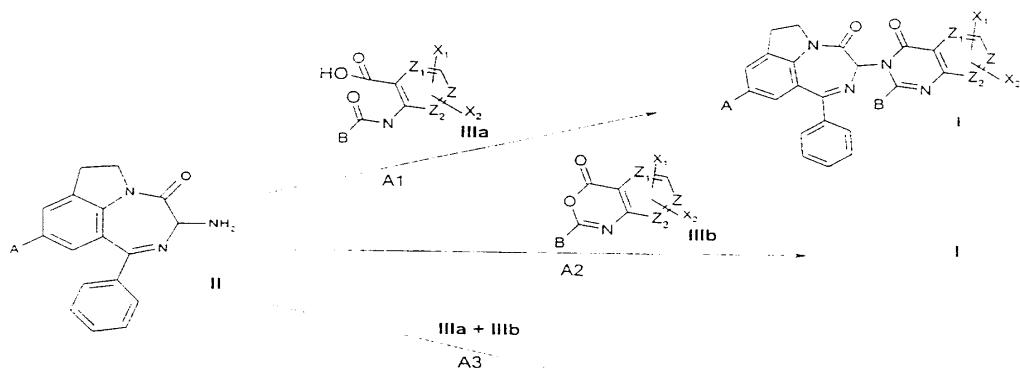
(상기식에서, A, Z, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>가 상기 정의된 바와 같음)

iii) A가 아미노이고 B, Z, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 (1)에서 정의된 바와 같은 화합물(1)을 제조하기 위하여, A가 니트로인 화합물(1)을 나트륨 솔파이드 또는 염화 금속, 특히 염화 주석으로 환원시키거나;

iv) A 및 Z가 (1)에서 정의된 바와 같고 B 및(또는) X<sub>1</sub> 및(또는) X<sub>2</sub>는 기능화되는 화합물(1)을 제조하기 위하여, 아미드(-CO-N<) 또는 에스테르(-CO-O- 또는 -O-CO-) 관능기로 이루어진 화합물(1)을 산 또는 알칼리성 매질에서 가수분해하여 상응하는 산 또는 알코올 화합물(1)을 얻거나, 산(-CO-OH) 또는 에스테르(-CO-O-) 관능기로 이루어진 화합물(1)을 카탈리스트 금속 수소화물 또는 유기금속 수소화물로 환원시켜 상응하

는 알코올 화합물(1)을 얻거나, 금속 수소화물의 존재하에 에테르, 특히 벤질 에테르( $-O-CH_2-C_6H_5$ ) 관능기를 함유하는 화합물(1)의 수소첨가분해반응을 수행하여 상기 알코올의 화합물(1) 에스테르를 얻거나, 산( $-CO-OH$ ) 또는 에스테르( $-CO-O-$ ) 관능기로 이루어진 화합물(1)을 암모니아 또는 1급 또는 2급 아민으로 아민화하여 상응하는 1급, 2급 또는 3급 아미드 화합물(1)을 얻는 것으로 구성되는 디아제피노인돌론(1)을 제조하는 방법에 관한 것이다.

### 반응식 1



보다 구체적으로, 아미노 중간체(2)와 2-아미노산(3)으로부터 제조된 중간체를 반응시켜 화합물(1)을 제조하기 위한 방법 A는 반응식 1에 나타낸 바와 같이 구성된다.

1) 2-아세트아미도산(3a)을 사용하여, 아민(2)의 N-아실화 및 얻은 중간체의 고리화를 수행함으로써 디아제피노인돌론(1)을 얻는 방법 A1. 이 반응은 염소화된 탄화 수소, 예를 들면,  $CH_2Cl_2$  또는 클로로포름과 같은 무수 유기용매, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 선형 또는 고리형 에테르, 피리딘, 디메틸 슬록시드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 비양성자성 극성 용매 또는 기타 적절한 용매 및 그의 혼합물에서 수행된다. 바람직하게는, 반응이 촉합제 및 임의로는 유기 염기의 존재하에 수행된다. 따라서, 촉합제인 삼불화 인이 방법 A1a에 사용되고, 이소부틸 클로로포르메이트/n-메틸모르폴린 배합물이 방법 A1b에서 사용되고, 바람직하게는 O-[에톡시카르보닐]시아노메틸아미노]-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트/N,N-디이소프로필에틸아민(OTUT/DIEA) 배합물이 방법 A1c에서 사용된다.

이러한 방법 A1을 수행하기 위해서, 아세트아미도산(3a)은 단리된 형태로 사용되거나, 별법에 따라서 산(3)과 상기 아실화제 ( $B-CO)_nW$  또는 1,1,1-트리에톡시에탄을 광범위하게 언급된 기술에 따라서 반응시킴으로써 예비 제조되는 비단리된 화합물(3a)의 형태로 사용된다.

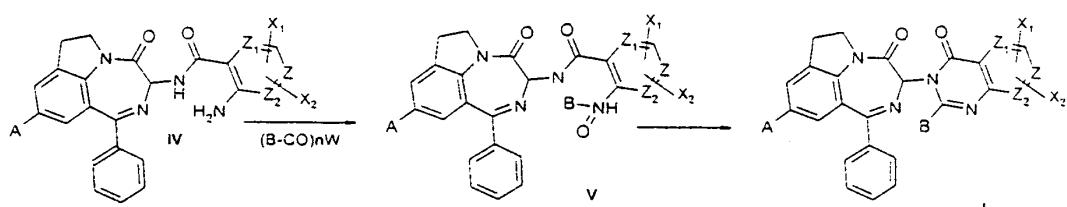
본 발명을 예시하기 위한 실험 부분에서 실시예 15는 방법 A1a를 나타내고, 실시예 19는 방법 A1b를 나타내고, 실시예 1 및 3은 방법 A1c의 별법을 나타낸다:

2)  $CH_2Cl_2$ 와 같은 염소화된 탄화수소 또는 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 중 무수 매질에서 적합한 경우 가압하에 반응의 진행을 유리하게 하기 위해서 용매의 비등점을 초과하여 가열함으로써, 아민(2)를 4-옥소-4H-옥사진(3b)로 응축하는 방법 A2.

방법 A1에서와 같이, 중간체(3b)는 단리된 형태 또는 별법으로 화합물(3)를 상기 기재된, 바람직하게는 n이 20이고 W가 산소인 작용제 ( $B-CO)_nW$ 로 아실화하는 통상적인 방법에 의해 예비 제조되거나, 별법으로는 아세트산 무수물과 같은 무수물의 작용하에 중간체(3a)의 고리화 반응에 의해 제조되는 비단리된 형태로 사용되고, 실험 부분의 실시예 7은 방법 A2를 나타낸다;

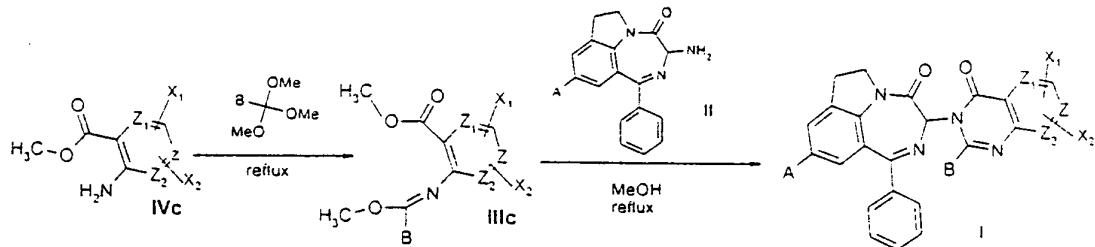
3) 아민(2)을  $CH_2Cl_2$ 와 같은 할로겐화 탄화수소 중 무수 매질에서 비단리된 중간체 (3a) 및 (3b)의 다양한 비율의 혼합물(유기 강염기의 존재하에 산(3)과 상기 기재된, 바람직하게는 n이 10이고 W가 할로겐, 구체적으로 염소인 아실화제 ( $B-CO)_nW$ 를 반응시켜 예비로 얻는 혼합물)로 응축하는 방법 A3. 실험 부분의 실시예 16은 본 방법을 나타낸다.

### 반응식 2



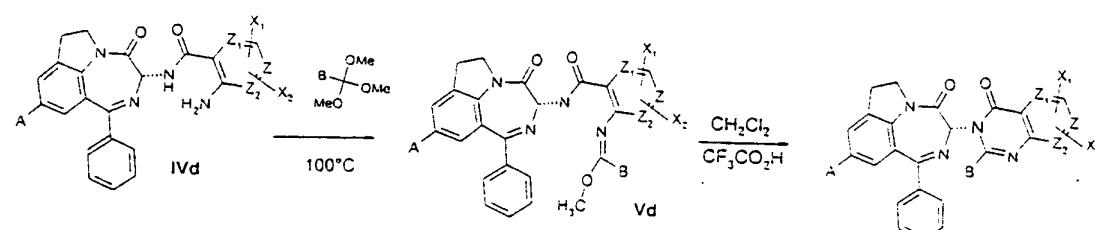
반응식 2에 나타낸 바와 같이 방법 B는, 제1단계로서 (4)와 상기 기재된 아실화제 ( $B-CO_nW$ )를 반응시키는 통상적인 방법에 의해 수행되는 중간체(4)의 N-아실화를 수행하여 중간체(5)를 얻고, 이를 화합물(1)로 고리화하는 제2단계로 구성된다; 바람직하게는 크실렌 또는 1,2-디클로로벤젠과 같은 것이 바람직한, 비등점이 높은 불활성 용매를 가열함으로써 수행한다. 본 발명을 예시하는 실험 부분에서 실시예 27은 이 방법을 나타낸다.

### 반응식 3



반응식 3에 나타낸 바와 같이 방법 A4는 방향족 에스테르(3c)의 이민 유도체로 아민(2)을 N-아실화하고, 방법 A2와 유사한 조건하에 얻어진 중간체를 고리화하는 것으로 구성된다. 단리되거나, 바람직하게는 비 단리된 중간체(3c)는 우선 방향족 아민(4c)을 1,1,1-트리메톡시-알칸, 바람직하게는 1,1,1-트리메톡시-에탄( $B = CH_3$ )으로 통상적인 축합에 의해 제조한다. 반응은 방법 A1에 나타낸 것과 같은 유기 무수 용매에서 수행할 수 있다. 실시예 28A는 이 방법을 나타낸다.

### 반응식 4



바람직하게는 반응식 4에 나타낸 바와 같이 방법 A5는 광학적으로 활성인 아민(4d)(WO 97/36905에 따라 제조됨)과 오르쏘-에스테르, 바람직하게는 1,1,1-트리메톡시에탄( $B = CH_3$ )을 반응시켜 이민 유도체(5d)를 얻고 중성 용매 중 산 촉매를 사용하여 얻은 중간체를 고리화한다.

방법 C는 A가 니트로인 화합물(1)을 A가 아미노인 화합물(1)로 적합한 환원계, 즉 그종에서도 염화 티타늄 또는 산 매질 중 아연 또는 별법으로 바람직하게는 방법 C1에 따라 에탄올 매질 중 나트륨 솔피드 또는 방법 C2에 따라 에탄올 매질 중 염화 주석을 이용하고, 본 발명의 실험 부분의 실시예 29 및 32에 개별적으로 나타낸 과정에 따라 환원시키는 것으로 구성된다.

(1)에서부터 출발하여 B 및(또는)  $X_1$  및(또는)  $X_2$ 가 당분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 광범위하게 언급된 방법을 사용하여 기능화되도록 하는 방법 D는 그에 대한 참조를 마치(J. March)의 문헌[Advanced Organic Chemistry, 3판, J. Wiley Intersciences]과 같은 곳에서 찾을 수 있고, 이를 간략하게 살펴보면,

- 1) 방법 D1a에 의해 아미드( $-CO-N=$ )를 상응하는 산으로 가수분해하기 위하여, 산 촉매 또는 염기 촉매의 존재하에 아미드의 특성에 적합한 조건 및 물에 훈화할 수 있는 불활성 용매의 존재하에 수성 매질 중에서 히드록시-탈아민화를 수행하거나;
- 2) 방법 D1b에 의해 에스테르( $-CO-O-$  또는  $-O-CO-$ )를 가수분해하고 상응하는 산 또는 알코올을 얻기 위하여, 산 촉매의 존재하에 또는 바람직하게는 염기 촉매의 존재하에 수성 매질에서 히드록시-탈알콕시화를 수행하거나;
- 3) 방법 D2에 의해 산( $-CO-OH$ ) 또는 에스테르( $-CO-O-$ )를 환원시키고 상응하는 알코올을 얻기 위하여, 수소화물을 반응시킨다[가능성에 대한 일반적인 설명은 문헌 Advanced Organic Chemistry, 3판, J. Wiley Intersciences, p. 1093 이하를 참조]. 방법 D2a는 금속 수소화물 또는 유기금속 수소화물로 환원시키는 것으로 구성된다. 단일금속 수소화물은  $M_1$ 이 알루미늄 또는 봉소이고,  $R_3$ 가 직쇄 또는 분지쇄의  $C_2$  내지  $C_4$  저급 알킬이고,  $Y_1$ 은 1, 2 또는 3이고,  $Z_1$ 은 0, 1 또는 2이고 어떠한 경우에서도  $Y_1 + Z_1$ 이 3인 일반식  $M_1(H)_{Y_1}(R_3)_{Z_1}$ 의 화합물이다.

두 금속 착물 수소화물은  $M_1$ 이 알루미늄 또는 봉소이고,  $M_2$ 는 알칼리 금속 구체적으로 리튬 또는 나트륨이고,  $R_3$ 은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_2$  내지  $C_4$  저급 알킬이고, 별법으로 직쇄 또는 분지쇄의  $C_2$  내지  $C_4$  저급 알콕시 또는 알콕시알콕시이고,  $Y_2$ 는 1, 2, 3 또는 4이고,  $Z_2$ 는 0, 1, 2 또는 3이고 어떠한 경우에서도  $Y_2 + Z_2$  4인 일반식  $M_2M_1(H)_{Y_2}(R_3)_{Z_2}$ 의 화합물이다.

이러한 수소화물중에서 2종 금속 착물이 바람직하고,  $Z_2$ 가 0인 경우,  $M_1$ 이 알루미늄,  $M_2$ 가 리튬이거나, 별법으로  $M_1$ 이 봉소,  $M_2$ 가 나트륨인 것, 즉 후자의 경우에는 나트륨 보로하이드라이드가  $AlCl_3$ 와 같은 루이스산의 존재하에 또는 황산의 존재하에 바람직하게 사용된다.  $Z_2$ 가 1, 2 또는 3인 수소화물의 대하여,  $Z_2$ 가 2이고  $M_2$ 가 나트륨,  $M_1$ 이 알루미늄,  $R_3$ 가 알콕시알콕시인 메톡시에톡시기와 같은 것이 바람직하다.

대체 방법 D2b는 이 환원을 반응계, 예를 들면, 알킬 클로로포르메이트에서 제조된 산의 중간체 에스테르상에서 수행하고, 이어서 이 비단리된 에스테르를 수소화물로 환원시키는 것으로 구성된다; 예시로서 실시예 11은 본 방법을 나타낸다;

4) 방법 D3에 의해 촉매의 존재하에 벤질 에테르( $-O-CH_2-C_6H_5$ )를 수소화첨가분해반응시키고 상응하는 알코올을 얻기 위하여, 중성 양성자성 용매, 예를 들면, 물과 혼화할 수 있는 100°C 미만의 비등점을 갖는 1급 알콜(에탄올이 바람직함)에서 반응을 수행한다. 적합한 촉매는, 특히 5 내지 10%의 비율로 속에 흡수된 팔라듐이고 적합하게 활성화된다. 반응은 처리될 화합물의 반응성에 따라 1 내지 10 bar의 압력하에, 20 내지 70°C의 온도로 수행된다;

5) 방법 D4a에 따라, 산 관능기( $-CO-OH$ )를 포함하는 화합물(1)을 에스테르화하고, 방법 D4b에 따라, 에스테르 관능기( $-CO-O$ )를 포함하는 화합물(1)을 에스테르교환반응시키기 위해, D4a에 따라, 카르보디아이미드(예를 들면, N, N'-디이소프로필카르보디아이미드(DIC) 또는 N,N'-디시클로헥실카르보디아이미드(DCC))와 같은 커플링제 및 4-디메틸아미노-피리딘토실레이트와 같은 촉매의 존재하에 또는 별법으로 본 방법을 나타내는 실시예 10에서 나타낸 바와 같이, 바람직하게는 카르보닐디아이미다졸의 존재하에 DMF와 같은 중성 용매에서 산 화합물(1)과 1급 알코올 유도체를 반응시키고, D4b에 따라, 금속 촉매, 임의로는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>3</sub> 1급 알코올의 알콕시드 형태의 존재하에 에스테르 화합물(1)과 알코올을 반응시킨다. 이는 벤젠, 톨루엔 또는 크릴렌과 같은 중성 방향족 용매에서 수행될 수 있는 반응이고, 이 반응은 연속적인 공비 증류에 의해 성취할 수 있는 아민과 반응시킨다. 예시로서 실시예 8은 이 방법을 나타낸다;

6) 방법 D5a에 따라 산 화합물(1)을 암모니아 또는 1급 아민 또는 2급 아민으로 아미드화시키기 위하여, D4a에 나타낸 것과 동일한 커플링제의 존재하에 또는 "PyBrop(브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 혼합물로 오로포스페이트)"의 존재하에 테트라하이드로푸란에서 산 화합물과 아민을 반응시킨다. 별법 D5b는 바람직하게는 제1단계에서 적합한 시료, 바람직하게는 옥살릴 클로라이드와 같은 것으로 "반응계에서" 산(1)의 할라이드를 제조하고, 제2단계에서 얻은 산 클로라이드를 가스 또는 액체 형태 또는 중성 용매 중 용액의 형태일 수 있는 아민과 반응시킨다. 예시로서 실시예 8은 이 방법을 나타낸다;

7) 방법 D6에 따라 아미드  $-CO-NH_2$ 를 니트릴로 탈수화기 위하여, 아미드 화합물(1)을 특히 마치의 문헌[Advanced Organic Chemistry, 3판, J. Wiley Intersciences]에 언급된 방법에 따른 탈수제 또는 바람직하게는 (메톡시카르보닐솔파모일)트리에틸암모늄 히드록시드의 내부염인 부르게스(Burgess) 시약과 반응시키거나;

8) 방법 D7에 따라 상응하는 트리아졸을 얻기 위해 아지드 및 비치환된 아미드 화합물(1)을 가하기 위하여, 염화 암모늄의 존재하에 아미드와  $NaN_3$ 을 반응시키거나;

9) 산으로부터  $X_1$  또는  $X_2$ 가  $-C(=O)R_3$ (여기서, 바람직하게는  $R_3$ 이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬임)인 화학식(1)의 케톤을 얻기 위해, 우선 통상적인 기술에 따라 저온에서  $R^3MgX$ 와 같은 유기-금속 화합물 또는 알킬-리튬과 추가로 반응시키는 산의 유도체(아실 클로라이드, 무수물 에스테르 또는 아미드)를 제조한다. 후자의 경우에는, 직접 산 또는 바람직하게는 리튬염을 사용할 수 있다;

10) A =  $-OCH_3$ 인 화합물(1)을 탈메틸화하고 상응하는 폐놀을 얻기 위해, 실시예 1의 WO 97/36905에 기재된 것과 동일한 방법에 따라 (1)과  $BBr_3$ 을 반응시키거나;

11) A =  $-CN$ 인 화합물(1)을 얻기 위해, 구체적으로 마치의 문헌[Advanced Organic Chemistry, 3판, J. Wiley Intersciences, p497]에 언급된 방법에 따라 산성 매질에서  $BrCN$  또는  $Cl_3C-CN$ 으로 시안화를 수행하는 것으로 구성된다.

또한, 본 발명은 존재하는 경우 자기면역 성분, 알레르기성 질환 또는 기관지수축을 포함하는 염증성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약제 및 구체적으로 천식, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염 또는 염증성 장 질환의 치료에 유용한 약제에 관한 것이다. 사람을 포함하는 동물의 치료는 본 발명에 따라 디아제피노인돌론을 치료될 질환에 적합한 약제학적 적량으로 투여하는 것으로 구성된다. 또한, 본 발명에 따른 화합물로 치료할 수 있는 상태에는 궤양성 대장염 및 크론씨 병과 같은 염증성 장 질환이 포함되고, 이러한 질환은 폐고혈압(1차 또는 2차), 구체적으로 면역적 또는 염증성 간 손상에 수반되는 간의 이상, 골 손실(골다공증, 골연화증), 폐혈증성 쇼크 및 다중 경화증과 같은 TNF- $\alpha$ 의 현저한 증가가 특징이다.

하기 실시예는 제한없이 본 발명의 방법의 실행 및 생성물의 실행을 예시한다. 제조된 생성물 및 필수적인 중간체의 순도, 확인 및 물리화학적 특성을 측정하였다.

순도는 실리카 겔(Merck 60 - F254)상에서 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 확인되고, 관찰된 Rf는 화합물의 예비 크로마토그래피 정제에 사용되는 것과 일반적으로 동일한, 사용되는 용출 용매에 대하여 기록된다. 이러한 용매는 하기의 의미를 나타낸다:

C/A20 : 시클로헥산/아세톤, 80:20 (v/v),

C/A30 : 시클로헥산/아세톤, 70:30 (v/v),

D/A1 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 99/1 (v/v),

D/A1.5 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 98.5/1.5 (v/v),

D/A2 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 98/2 (v/v),

D/A3 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 97/3 (v/v),

D/A4 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 96/4 (v/v),

D/A5 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 95/5 (v/v),

D/A6 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 94/6 (v/v),

D/A10 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 90/10 (v/v),

D/A20 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 80/20 (v/v),

D/A30 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤, 70/30 (v/v),

D/M1 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올, 99/1 (v/v),

D/M2 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올, 98/2 (v/v),

D/M3 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올, 97/3 (v/v),

D/M5 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올, 95/5 (v/v),

D/M7 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올, 93/7 (v/v),

D/M30 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올, 70/30 (v/v),

D/MN2 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%의 암모니아를 포함하는 메탄올, 98/2 (v/v),

D/MN5 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%의 암모니아를 포함하는 메탄올, 95/5 (v/v),

D/MN10 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%의 암모니아를 포함하는 메탄올, 90/10 (v/v),

D/MN20 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10%의 암모니아를 포함하는 메탄올, 80/20 (v/v),

Ea: 에틸 아세테이트;

제안된 구조로 얻은 생성물의 확인은 그들의 핵 자기 공명 스펙트럼 및 적외선 분광 사진에 의해 확인되었다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Brucker사의 제품에서 400 MHz로 기록되었고, 화합물은 내부 표준으로 테트라메틸실란을 사용하여 듀테로클로로포름에서 용해시켰다. 신호의 특징, 그들의 ppm 단위의 화학적 이동 및 그들이 나타내는 양성자의 수가 기록되었다.

적외선 스펙트럼은 Shimadzu IR-435 분광기의 칼륨 브로마이드 판에서 기록되었다.

충분한 양의 생성물이 사용 가능한 어디에서나 기록된 물리화학적 특성은 모세관 방법에 의해 측정되는 보정되지 않은 융점, Polartronic 장치 상 10 cm 길이의 셀에서 실온으로 20°의 범위에서 측정된 그들의 광학적 회전 및 에난티오머과잉률(e.e.)의 계산에 의해 일부의 경우 광학적 순도를 평가할 수 있는 결과이다. 사용되는 일부 시료 및 용매에 대하여 일반적으로 사용되는 약어는 다음과 같다:

- THF, 테트라하이드로푸란;
- DMF, N,N-디메틸포름아이드;
- OTUT, O-[<sup>13</sup>C-(에톡시카르보닐)시아노메틸아미노]-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트;
- DIEA, N,N-디이소프로필에틸아민.

실험에 관한 기술에서, 용매의 농축 또는 제거는 적합한 경우 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 또는 MgSO<sub>4</sub>와 같은 적합한 건조제로 건조시킨 후, 25 내지 50 mmHg의 진공하에 수조에서 적당하게 가열하여 증류시키는 것을 의미하고; 실리카 칼럼상의 섬광 크로마토그래피는 스틸(Still) 등의 문헌[1978, J. Org. Chem. 43: 2923]에서 채택된 방법의 수행을 의미하며, 그들을 합치고 상기 정의된 조건하에 증발시키기 전에 용출된 부분의 순도를 측정한다.

### 실시예

중간체 화합물

중간체 1: (3RS)-3-아미노-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온((1); A = H).

라세미 화합물의 제조 방법은 EP 0 340 064 A1의 실시예 단계 a) 및 b)에 기재되어 있고, 에난티오머 또

한 개시되어 있다.

중간체2.a:(3RS)-3-아미노-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온[(11); A = CH<sub>3</sub>].

FR 94 12282(출원 번호 제2 725 719호)에 기재된 바와 같이 화합물을 합성하여 중간체 2.a를 제조하였다.

중간체2.b:(3R)-3-아미노-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온[(11); A = CH<sub>3</sub>].

FR 94 12282(출원 번호 제2 725 719호)에 기재된 바와 같이 화합물을 합성하여 중간체 2.b를 제조하였다.

중간체3.a:(3RS)-3-아미노-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온[(11); A = NO<sub>2</sub>] 및

중간체3.b:(3R)-3-아미노-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 [(11); A = NO<sub>2</sub>].

WO 97/36905(중간체 2, 단계 1)에 기재된 바와 같이 동일한 임체화학의 전구체로부터 화합물을 합성하였다.

중간체4:(3R)-3-아미노-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 [(11); A = -NH<sub>2</sub>].

WO 97/36905(중간체 2, 단계 2)에 기재된 바와 같이 화합물을 합성하였다.

중간체5:(3S)-3-아미노-N-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)이소니코틴아미드.

단계 1: 600 mL의 디옥산 중 25.4 g (184 mmol)의 3-아미노이소니코틴산을 반응기에 채우고, 184 mL의 NaOH 용액을 가했다. 혼합물을 5°C로 교반하며 냉각시키고, 60.24 g (236 mmol)의 디-t-부틸 디카르보네이트를 적가하였다. 혼합물을 20 내지 25°C로 4시간 동안 유지하고, 38.6 g (200 mmol)의 시트르산을 일부분씩 가하였다. 용매를 증류하고 잔사를 500 mL의 물로 취하였다. 불용성 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 이어서 50°C로 진공하에 건조시켰다. 36.5 g의 3-(t-부틸옥시카르보닐아미노)이소니코틴산을 얻었다.

수율: 81% - TLC(DM30): R<sub>f</sub> = 0.45.

단계 2: 500 mL의 분자체에서 건조시킨 THF 중 11.1 g (46.5 mmol)의 전단계에서 얻은 화합물을 습기로부터 보호되는 반응기에 채웠다. 교반하며, 14.13 g (138.6 mmol)과 동일량인 19.5 mL의 트리에틸아민을加하고, 용매화한 후 15.0 g (46.5 mmol)의 중간체 (R) 아민 3.b 및 이어서 26.0 g (55.8 mmol)의 PyBrop 을 가하였다. 혼합물을 20 내지 25°C로 20시간 동안 교반하고, 용매를 증류시켜 제거하였다. 잔사를 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 혼합물 D/M2를 사용한 용출로 9.0 g의 (3S)-3-t-부틸옥시카르보닐아미노-N-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)이소니코틴아미드를 얻었다.

수율: 36% - TLC(D/M5): R<sub>f</sub> = 0.45.

단계 3: 90 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 9.0 g (16.6 mmol)의 전단계에서 얻은 화합물을 습기로부터 보호되는 반응기에 채웠다. 20 내지 25°C로 교반하며, 45 mL의 순수한 트리플루오로아세트산을 적가하였다. 혼합물을 이러한 조건하에 1시간 동안 유지하고, 증류에 의해 용매를 제거하였다. 잔사를 100 mL의 에틸 아세테이트로 취하고, 혼합물을 75 mL의 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 3회 및 이어서 물로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 증류에 의해 제거하고, 잔류한 생성물, 비정질 형태의 중간체 5는 TLC에 의해 순수한 것으로 밝혀졌다.

총량: 5.1 g - 수율: 69.0% - TLC(D/M5): R<sub>f</sub> = 0.25.

실시예 1

(3S)-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(1); A = H, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A1c)

습기로부터 보호되는 반응기에서, 2.65 g (5.5 mmol)의 R 배열의 중간체 아민을 30 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 교반하며 용해시켰다. 1.08 g (6.0 mmol)의 2-아세트아미도벤조산 및 이어서 1.8 g (5.5 mmol)의 OTUT를 가했다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1.4 g (11 mmol)의 DIEA를 가했다. 실험실 온도로 16시간 동안 교반한 후, 불용성 물질을 여과하고, 여액을 1N HCl 용액 및 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 및 최종적으로 물을 사용하여 연속적으로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 용매 D/A3로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 0.65 g의 결정화된 백색 고체를 얻었다.

수율: 28% - 융점 = 210°C - TLC(D/M3): R<sub>f</sub> = 0.26 - ["]<sub>0</sub> = +23.6E (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.75 (s, 1H); 2.85 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.45 (m, 5H); 7.55 (d, 2H); 7.75 (m, 2H); 8.2 (d, 1H).

IR: 1660, 1570, 1460, 1440, 1380, 1340, 1290, 1240, 1170, 770, 690 cm<sup>-1</sup>.

(3S)-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = H, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A4)

반응기에서, 1 g의 2-아미노-N-(3R) 9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-벤자미드를 10 ml의 1,1,1-트리메톡시에탄에 용해시켰다. 매질을 교반하고 5시간 동안 흔류시키고 이어서 50°C로 진공하에 농축시켜 건조하였다. 잔사를 10 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다; 플루오로아세트산 수방울을 가하였다. 10시간 후, 용매를 증발시키고 잔사를 MeOH의 증가하는 농도를 함유하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출하는 실리카 칼럼상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 96%의 수율 및 e.e. > 97%의 백색 고체로 얻었다.

실시예 2

9-메틸-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A1c)

습기로부터 보호되고 질소 분위기하의 50 ml의 반응기에서, 2.3 g (7.9 mmol)의 중간체 아민 2.a를 25 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 가하고, 이어서 1.41 g (7.9 mmol)의 2-아세트아미도벤조산을 가했다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 2.24 g (17 mmol)의 DIEA를 가했다. 혼합물을 0°C로 1분 동안, 이어서 실온으로 12시간 동안 교반하며 유지하고, 2.56 g (7.9 mmol)의 OTUT를 가했다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 2.24 g의 DIEA를 가했다. 혼합물을 0°C로 1분 동안, 이어서 실온으로 2시간 동안 유지했다. 2.56 g의 OTUT 및 2.24 g의 DIEA를 동일한 조건하에 가했다. 혼합물을 실온으로 48시간 동안 교반하며 유지하고, 20 ml의 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 용매 D/A2로 용출하는 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC에 의해 순수한 것으로 측정된 부분을 합치고 용매를 증발시켰다. 1.4 g의 밝은 노란색 고체를 얻었다.

수율: 40% - TLC(D/A5): R<sub>f</sub> = 0.36.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.2 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.65 (m, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.35-7.7 (m, 9H); 8.15 (d, 1H).

IR: 3300, 2850, 1660, 1580, 1570, 1460, 1380, 1290, 1230, 1170, 870, 770, 690 cm<sup>-1</sup>.

실시예 2A

9-메톡시-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = OCH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A12c)

0.834 g (4.65 mmol)의 아세틸안트라닐산 및 1.3 g (4.23 mmol)의 3-아미노-9-메톡시-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온을 13 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 혼합물을 실온으로 교반하고 0.7 g (5 mmol)의 삼염화 인을 가했다. 혼합물을 20시간 동안 교반하고 0.35 g의 삼염화 인을 가하고, 8시간 흥에 0.35 g을 추가로 가하였다. 혼합물을 냉각시키고, 50 ml의 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 및 100 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 가하고, 침전 발생 후 유기상을 분리하여 물로 세척하였다. 이 용액을 건조, 증발시키고 혼합물 DM1에서 크로마토그래피하였다. 0.33 g의 노란색 분말을 얻었다.

융점 = 277°C - 수율: 17% - TLC(DM3): R<sub>f</sub> = 0.47.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.7 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.9 (q, 1H); 4.6 (m, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.5 (m, 4H); 7.55 (m, 2H); 7.6 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 8.1 (dd, 1H).

IR: 3300, 2850, 1660, 1580, 1570, 1460, 1380, 1290, 1230, 1170, 870, 770, 690 cm<sup>-1</sup>.

실시예 2B

메틸-2-메틸-3-(9-메톡시-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = OCH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7번 위치 (방법 A1c)

하기 실시예 6A에 따라 디메틸 2-아미노테레프탈레이트 및 3-아미노-9-메톡시-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온을 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다.

수율: 56% - 분말 - 융점 = 264-265°C - TLC(D/M5): R<sub>f</sub> = 0.8.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.7 (s, 3H), 3.15 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.7 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.0 (m, 1H); 4.6 (t, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.45-7.6 (m, 6H); 8 (dd, 1H); 8.2 (m, 2H).

실시예 2C

2-메틸-3-(9-메톡시-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실산.

(I); A = OCH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>H, 7번 위치 (방법 D1b).

1.3 g의 실시예 2B의 생성물 (2.55 mmol)을 55 ml의 THF에 용해시키고, 0.33 g의 수산화 칼륨을 포함하는 18 ml의 물을 가하고, 혼합물을 20 내지 25°C로 5시간 동안 교반하였다. 아이스를 가하고, 혼합물을 pH = 5로 산성화하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 추출물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 0.55 g을 얻었다.

수율: 44% - 225°C부터 분해됨 - TLC(DM5):  $R_f = 0.1$ .

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.7 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (m, 1H); 4.6 (t, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.5 (m, 6H); 8.0 (d, 1H); 8.1 (m, 2H).

#### 실시예 3

(3S)-9-메틸-3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]-디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CH}_3$ , 5번 위치 (방법 A1c)

습기로부터 보호되고 절소 분위기하의 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서, 1.2 g (4.12 mmol)의 R 배열의 중간체 아민 2.b, 2-아미노-6-메틸벤조산과 아세트산 무수물을 반응시켜 제조한 0.88 g (4.53 mmol)의 2-아세트아미도-6-메틸벤조산 및 이어서 1.33 g (4.12 mmol)의 OTUT를 20 ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 가했다. 매질을 아이스 배스에서 냉각시키고 1.44 ml (8.24 mmol)의 DIEA를 가했다. 혼합물을 0°C로 1분 동안, 이어서 실온으로 16시간 동안 교반하며 유지하고, 1.33 g의 OTUT를 가했다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 1.44 ml의 DIEA를 가했다. 혼합물을 0°C로 1분 동안, 이어서 실온으로 1.5시간 동안 유지하고 1N HCl, 이어서 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고 잔사를 용매 D/M1으로 용출하는 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC에 의해 순수한 것으로 측정된 부분을 합치고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 메탄올에서 재결정하였다.

중량 = 0.85 g - 수율: 46% - 백색 고체 - 융점 = 225°C -  $["]_D = +23.6E$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) - TLC(D/M2):  $R_f = 0.42$ .

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.8 (2s, 6H); 3.1 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4 (m, 10H).

#### 실시예 4

(3S)-9-메틸-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CH}_3$ , 6번 위치 (방법 A1c)

첫 단계에서, 2-아세트아미도-5-메틸벤조산을 앞서의 실시예에 기재된 바와 같이 2-아미노-5-메틸벤조산으로부터 제조하고, 이어서 실시예 3과 동일한 과정에 따라 화합물을 제조하였다.

수율: 31% - 분홍색 고체 - 융점 = 152°C - TLC(D/M2):  $R_f = 0.39$

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.65 (t, 1H); 7.3 (m, 10H); 7.95 (s, 1H).

#### 실시예 5

(3S)-9-메틸-3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CH}_3$ , 8번 위치 (방법 A1.c)

실시예 3에 따라 2-아미노-3-메틸벤조산을 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다.

수율: 15% - 갈색 고체 - 융점 = 158°C - TLC(D/M2):  $R_f = 0.72$

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.6 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.0 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.65 (t, 1H); 7.3 (m, 10H); 8.0 (d, 1H).

#### 실시예 6

3-(5-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{OCH}_3$ , 5번 위치 (방법 A1c)

실시예 3에 따라 2-아미노-6-메톡시벤조산을 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다.

수율: 25% - 융점 = 160-162°C - TLC(C/A30):  $R_f = 0.22$ .

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 2.6 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (q, 1H), 4.55 (t, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.0 (m, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.5 (m, 6H); 7.7 (t, 1H).

IR: 3400, 2900, 1680, 1590, 1560, 1470, 1380, 1320, 1260, 1080, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

## 실시예 6A

3-(7-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]-디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, 7번 위치 (방법 A11.c)

6 mL의 1,1,1-트리메톡시에탄에서 6시간 동안 환류시킨 2.05 g의 메틸 2-아미노-4-메톡시벤조에이트를 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다. 휘발성 생성물을 증발시키고 고진공하에 제거하였다. 중간체 화합물을 정제하지 않고, 다음 단계에 직접 사용하였다. 0.65 g의 아민 3.a를 5 mL의 메탄올에 가하고, 용액을 질소 분위기하에 16시간 동안 환류시켰다. 생성물을 혼합물 D/M1 중 실리카상에서 성광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

수율: 9% - TLC(D/M2): R<sub>f</sub> = 0.3.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.0-3.1 (m, 1H); 3.25-3.35 (m, 1H); 3.85-3.95 (m, 4H); 4.6-4.7 (m, 1H); 6.9-7.05 (m, 3H); 7.15-7.55 (m, 7H); 8.05 (d, 1H).

IR: 3500, 2900, 1685, 1600, 1585, 1565, 1425, 1380, 1280, 1160, 1020, 780, 700 cm<sup>-1</sup>

## 실시예 6B

3-(6-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, 6번 위치 (방법 A1c)

실시예 6A에 따라 메틸 2-아미노-5-메톡시벤조에이트를 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다.

수율: 28% - TLC(D/M2): R<sub>f</sub> = 0.4 - 백색 분말 - 융점 > 270°C.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.6 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.0 (q, 1H); 4.55 (t, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.4-7.55 (m, 8H); 7.6 (d, 1H).

IR: 1690, 1660, 1590, 1490, 1370, 1270, 1240, 1140, 1100, 1020, 970, 940, 700 cm<sup>-1</sup>.

## 실시예 6C

3-(6-브로모-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노-[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = Br, 6번 위치 (방법 A1c)

실시예 6A에 따라 메틸 2-아미노-5-브로모벤조에이트를 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다.

수율: 33% - TLC(D/M2): R<sub>f</sub> = 0.75 - 백색 분말 - 융점 = 178-181°C.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.65 (s, 3H); 3.1-3.2 (m, 1H); 3.3-3.4 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.45-7.55 (m, 6H); 7.65 (d, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.15 (s, 1H).

IR: 1660, 1580, 1460, 1380, 1330, 1270, 1230, 1150, 1110, 830, 770, 700 cm<sup>-1</sup>.

## 실시예 6D

3-(5-히드록시메틸-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OH, 5번 위치 (방법 D2b)

하기 실시예 11과 같이 실시예 6F의 생성물로부터 출발하여 생성물을 제조하였다. 0.3 g으로 출발하여, 성광 크로마토그래피한 후 12 mg의 백색 포말을 얻었다.

수율: 4% - TLC(D/M2): R<sub>f</sub> = 0.45.

## 실시예 6E

tert-부틸2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-5-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 5번 위치 (방법 A1c)

1.55 g (6.2 mmol)의 메틸 2-아미노-6-tert-부틸옥시카르보닐벤조에이트를 5 mL의 1,1,1-트리메톡시에탄에서 5시간 동안 환류시키고, 용액을 고진공하에 증발 건조시켰다. 1.854 g의 중간체 2a (6 mmol) 및 5 mL의 메탄올을 가하고, 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 크로마토그래피한 후, CH<sub>3</sub>OH에서 결정화하여 1 g (수율: 41 %)의 생성물을 얻었다.

백색 결정 - 융점 = 255°C - TLC(D/M2.5): R<sub>f</sub> = 0.5.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.6 (s, 9H); 2.35 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.65-4.75 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.25-7.6 (m, 7H), 7.7 (d, 1H).

IR: 3300, 12900, 1720, 1640, 1590, 1570, 1440, 1360, 1310, 1280, 1140, 980, 780, 750, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 실시예6F

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-5-카르복실산.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CO}_2\text{H}$ , 5번 위치 (방법 D1b)

상기 실시예에서 얻은 0.5 g의 에스테르를 7 ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시켰다. 3 ml의 트리플루오로아세트산을 적가하고, 혼합물을 실온으로 90분 동안 교반하였다. 물, 아이스 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 가하고, 유기상을 염화 나트륨 포화 용액으로 세척하고, 침전이 발생한 후 상이 분리되고, 유기상을 건조시켰다.

중량: 0.42 g - 수율: 95% - 백색 분말 - 융점 = 195–200°C - TLC(D/M15): R<sub>f</sub> = 0.2.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.1–3.2 (m, 1H); 3.4–3.5 (m, 1H); 3.95–4.05 (m, 1H), 4.55–4.65 (m, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4–7.55 (m, 7H); 7.7 (d, 1H); 7.8–7.9 (t, 1H).

IR: 3400, 1670, 1590, 1570, 1540, 1480, 1300, 1250, 1160, 830, 790, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 실시예 7

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CO}_2\text{H}$ , 7번 위치 (방법 A2)

오토클레이브에서, 15 ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 1 g (4.9 mmol)의 2-메틸-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-7-카르복실산(2-아미노테레프탈산 및 아세트산 무수물로부터 제조됨. 문헌[J. Am. Chem. Soc., 29 (1907) p.86] 참조) 및 1.42 g (4.9 mmol)의 중간체 2.a의 혼합물을 3 bar의 압력하에 8시간 동안 200°C로 가열하였다. 매질을 냉각시키고, 용매를 증발시키고 잔사를 용매 D/M3, D/M5 및 D/M7로 용출하는 실리카 칼럼 상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 관심이 있는 부분을 합치고 증발시키며, 다시 용매 D/MN20으로 용출하는 실리카 칼럼 상에서 섬광 크로마토그래피하여 100 mg의 비정질 고체를 얻었다.

수율: 4% - TLC(D/MN20): R<sub>f</sub> = 0.37.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.65 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.35 (q, 1H), 3.95 (q, 1H); 4.45 (t, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4–7.55 (m, 6H); 8.0 (d, 1H); 8.1 (d, 2H).

#### 실시예 7A

메틸2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 7번 위치 (방법 A1c)

실시예 6A에 따라, 디메틸 2-아미노테레프탈레이트를 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다.

수율: 32% - 분말 - 융점 = 246°C - TLC(D/M1): R<sub>f</sub> = 0.15.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.0–3.1 (m, 1H); 3.2–3.3 (m, 1H); 3.85–3.95 (m, 4H); 4.6–4.7 (m, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.35–7.6 (m, 5H); 8.0 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.3 (s, 1H).

IR: 3400, 1730, 1675, 1585, 1435, 1280, 1240, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 실시예 7B

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산.

실시예 7과 동일한 생성물: (I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CO}_2\text{H}$ , 7번 위치 (방법 D1b).

1.3 g (2.6 mmol)의 실시예 7A의 생성물을 100 ml의 THF에 용해시켰다; 0.35 g의 수산화 칼륨을 함유한 20 ml의 물을 가하고, 혼합물을 실온으로 5시간 동안 교반하였다. 아이스를 가하고, 혼합물을 pH = 2로 산성화하였다. 노란색 침전물을 여과하고, 실시예 7과 같이 정제하였다. 0.75 g (60%)을 얻었다.

#### 실시예 7C

D-글루카민과 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산의 염.

실시예 7B의 산 0.2 g (0.417 mmol)을 80 ml의 메탄올에서 환류시켜, 혼탁액을 거의 완전하게 용해시켰다. 0.076 g의 D-글루카민(0.417 mmol)을 가했다. 전체 혼합물을 환류하며 용해시켰다. 이를 방지하며 냉각시키고, 용매를 증발시키고 생성물을 에탄올에서 재결정하였다. HPLC(37°C로 자동 온도 조정되는 ODH 칼럼, 1 ml/min, 용출액(%): 94.9 헥산/5 에탄올/0.1 트리플루오로아세트산). 140 mg을 얻었다(수율: 51%).

TLC(D/MN20): R<sub>f</sub> = 0.45.

#### 실시예 7D

(3R)-2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>H, 7번 위치, 3R 이성체.

60 mL의 에탄올 중 500 mg (1.04 mmol)의 실시예 7B의 라세미산을 환류하며 교반하였다. 349 mg (1.04 mmol)의 (-)-스트라이키닌을 일부분씩 가하였다. 모두 용해시켰다. 혼합물을 실온으로 48시간 동안 방치하고, 490 mg의 3R 산의 염을 70%의 에난티오머 과잉율(ee = 70%)로 분리하였다. 염의 결정을 35 mL의 에탄올에서 재결정하였다. 350 mg(ee = 99%)을 얻었다. 순수한 산을 얻기 위해서, 염을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 0.1N 염산의 혼합물에서 교반하고, 침전이 발생한 후 수성상을 분리시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 10 mL의 0.1N 염산으로 3회 세척하였다. 생성물을 94.9 헥сан/5 에탄올/0.1 트리 플루오로아세트산(%) 혼합물로 용출하는 키랄셀 (Chiralcel) ODH 칼럼상에서 HPLC 크로마토그래피하였다.

#### 실시예 7E

(3S)-2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>H, 7번 위치, 3S 이성체.

600 mL의 메탄올 중 3 mg (6.26 mmol)의 실시예 7B의 라세미산을 환류하며 교반하였다. 2.096 g (6.26 mmol)의 (-)-스트라이키닌을 일부분씩 가하였다. 잔류한 불용성 물질을 여과하여 1.6 g의 (R) 염을 ee = 77%로 얻었다. 혼합물을 실온으로 48시간 동안 방치하고 2.25 g의 (S)염을 60%의 에난티오머 과잉율(ee = 60%)로 분리하였다. 2.25 g의 (S)염을 100 mL의 에탄올에서 가열하였다. 1.2 g의 (S)염(ee = 97.5%)을 얻었다. 순수한 산을 얻기 위해서, 염을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 0.1N 염산의 혼합물에서 교반하고, 침전이 발생한 후 수성상을 분리시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 10 mL의 0.1N 염산으로 3회 세척하였다. 생성물을 94.9 헥сан/5 에탄올/0.1 트리 플루오로아세트산(%) 혼합물로 용출하는 키랄셀 ODH 칼럼상에서 HPLC 크로마토그래피하였다.

#### 실시예 8

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복사미드.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CONH<sub>2</sub>, 7번 위치 (방법 D5.b)

0.5 g (1.04 mmol)의 실시예 7의 화합물을 습기로부터 보호되는 반응기에 채우고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 2M 용액의 1.14 mmol의 옥살릴 클로라이드를 가했다. 디메틸포름아미드 한 방울을 가하고, 혼합물을 20 내지 25°C로 16시간 동안 교반하며 방치하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 벤젠으로 연속적으로 2회 취하여 증발시킨 후, 10 mL의 28% 수성 암모니아를 가하고, 혼합물을 다시 16시간 동안 교반하며 방치하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고 유기상을 증발시켜, 잔사를 우선 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 칼럼 및 이어서 60:40 v/v 물/아세토니트릴의 혼합물로 용출하는 소위 역상 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 순수한 부분만 합치고 증발시켜, 0.20 g의 정제된 생성물을 비정질 형태로 얻었다.

수율: 40% - TLC(Ea): R<sub>f</sub> = 0.20.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 6.0 (s, 1H); 6.1 (s, 1H); 7.0-7.6 (m, 8H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.25 (d, 1H)

#### 실시예 8A

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르보니트릴.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CN, 7번 위치 (방법 D6)

1.5 g (3.1 mmol)의 실시예 8의 생성물을 100 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 2.24 g (9.4 mmol)의 부르게스 시약을 가했다. 혼합물을 20 내지 25°C로 4시간 동안 방치하고, 30 mL의 물로 세척하고, 이어서 일반 염산 및 최종적으로 물로 세척하였다. 생성된 용액을 건조시키고 용매를 증발시켜, 잔사를 크로마토그래피하였다. 1.1 g의 베이지색 고체를 얻었다.

수율: 76% - TLC(DM1): R<sub>f</sub> = 0.38.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.75 (m, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.0 (m, 1H); 7.3-7.55 (m, 7H); 7.9 (m, 1H); 8.2 (m, 1H).

#### 실시예 8B

9-메틸-3-[2-메틸-4-옥소-7-(1H-테트라졸-5-일)-4H-퀴나졸린-3-일]-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CN<sub>4</sub>H, 7번 위치 (방법 D7)

0.86 g (1.8 mmol)의 실시예 8의 생성물을 19 mL의 DMF에 용해시키고, 0.18 g (2.8 mmol)의 나트륨 아지

드 및 0.15 g (2.8 mmol)의 염화 암모늄을 가했다. 혼합물을 120°C로 32시간 동안 가열하고, 매 8시간마다 동일량의 신선한 나트륨 아지드 및 염화 암모늄을 가하였다. 출발 물질이 없어졌을 때, 혼합물을 증발시키고, 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  존재하에 30 mL의 물로 세척하였다. 유기상을 건조, 증발 및 크로마토그래피하였다. 0.24 g의 베이지색 고체를 얻었다.

수율: 25% - 융점 = 287°C - TLC(DM20):  $R_f$  = 0.33.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.4-7.6 (m, 7H); 8.15 (m, 2H); 8.25 (s, 1H).

IR: 3300, 1670, 1620, 1580, 1560, 1440, 1380, 1350, 1290, 1270, 1230, 1170, 770, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 9

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-(N-메틸카르복사미드).

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CONH-CH}_3$ , 7번 위치 (방법 A1c)

실시예 8에 기재된 바와 같이,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 메틸아민 용액의 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 베이지색의 비정질 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 25% - TLC(Ea):  $R_f$  = 0.27.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.0 (d, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 4.7 (q, 1H); 6.0 (s, 1H), 6.4 (d, 1H); 7.0-7.6 (m, 8H); 7.9 (d, 1H); 8.0 (s, 1H), 8.2 (d, 1H).

### 실시예 9A

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-N-디메틸카르복사미드.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ , 7번 위치 (방법 D5b)

실시예 8에 기재된 바와 같이,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 메틸아민 용액의 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 노란색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 35% - 융점 = 162-165°C - TLC(DM2):  $R_f$  = 0.15.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 2.9 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 4.55 (t, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4-7.6 (m, 7H); 7.65 (s, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 2900, 1670, 1640, 1580, 1380, 1230, 1170, 1070, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 9B

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)아미드.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CONH}(\text{CH}_3)_2\text{N-모르풀린}$ , 7번 위치 (방법 D5b)

하기 실시예 9B에 기재된 바와 같이,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 실시예 7B의 생성물의 2-모르풀린-4-일에틸아민 용액의 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 노란색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 69% - 융점 = 191°C - TLC(DM7):  $R_f$  = 0.5.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.5 (t, 4H); 2.6 (t, 2H); 2.75 (s, 3H); 3.0 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.6 (q, 2H); 3.7 (t, 4H); 3.9 (q, 1H); 4.6 (m, 1H); 6.9-7.1 (t, 1H) (2s, 2H); 7.2-7.5 (m, 6H); 7.8 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.2 (d, 1H).

IR: 3300, 2900, 1670, 1580, 1440, 1380, 1290, 1230, 1100, 860, 725, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 9C

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산(3-(모르풀린-4-일프로필)아미드.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  =  $\text{CONH}(\text{CH}_3)_2\text{N-모르풀린}$ , 7번 위치 (방법 D5b)

20 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 0.8 g (1.67 mmol)의 실시예 7에 기재된 라세미산 및 0.6 g (1.84 mmol)의 TOTU를 습기로부터 보호되고 질소 분위기하의 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. 매질을 아이스 배스에서 냉각시키고 0.43 g (1.84 mmol)의 DIEA를 가했다. 혼합물을 0°C로 1분 동안 교반하고, 0.24 g (1.67 mmol)의 3-모르풀린-4-일프로필아민을 가하고, 혼합물을 실온으로 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 및 이어서 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 크로마토그래피 정제 후 희미한 노란색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 70% - 융점 = 140°C - TLC(DM10): Rf = 0.63.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.7 (t, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.5 (m, 6H); 2.7 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.3 (m, 3H); 3.6 (m, 4H); 4.0 (q, 1H); 4.6 (t, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.5 (m, 6H); 7.9 (d, 1H); 8.2 (m, 2H); 8.8 (t, 1H).

#### 실시예 9D

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-(2-아미노)에틸카르복사미드.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 7번 위치 (방법 D5b)

하기 실시예 9C에 기재된 바와 같이, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 2-아미노에틸아민 용액의 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 베이지색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 21% - 융점 = 162-165°C - TLC(DMN20): Rf = 0.47.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.2 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3 (m, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.5 (q, 2H); 3.9 (q, 1H); 4.6 (t, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 7 (s, 1H); 7.2-7.5 (m, 7H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.15 (d, 1H).

#### 실시예 9E

상기 생성물 9D의 염산염을 이소프로판올에서, 동일한 용매 중 염산의 용액을 가함으로써 제조하였다. 수율: 77%. 염은 2.5 개의 용매화 물분자와 함께 결정화되었다.

#### 실시예 9F

3-{7-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-카르보닐]-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일}-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CON[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, 7번 위치 (방법 D5b)

실시예 9C에 기재된 바와 같이, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1-(2-히드록시에틸)피페라진 용액의 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 백색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 71% - TLC(DM10): Rf = 0.6.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.4 (m, 6H); 2.7 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.3 (m, 3H); 3.55 (q, 2H); 3.65 (m, 2H); 4 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 4.6 (t, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.5 (m, 8H); 8.1 (d, 1H).

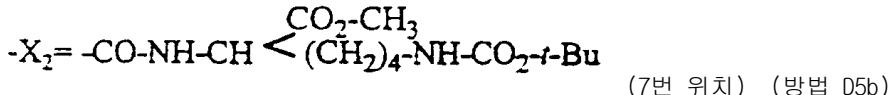
#### 실시예 9G

상기 생성물 9F의 염산염을 이소프로판올에서, 동일한 용매 중 염산의 용액을 가함으로써 제조하였다. 수율: 83%. 염은 2.5 개의 용매화 물분자와 함께 결정화되었다.

#### 실시예 9H

메틸(2S)-6-t-부톡시카르보닐아미노-2-{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르보닐]-아미노}헥사노에이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H,



실시예 9C에 기재된 바와 같이, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 메틸(2S)-2-아미노-6-t-부톡시카르보닐아미노헥사노에이트(메틸 Nε-t-BOC(L)-라이시네이트) 용액의 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 베이지색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 93% - TLC(DMN5): Rf = 0.65.

#### 실시예 9I

메틸(2S)-6-아미노-2-{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르보닐]-아미노}헥사노에이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CONHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>]NH<sub>2</sub>]COOCH<sub>3</sub>, 7번 위치 (방법 D5b).

실시예 9H로부터, 0.7 g (0.971 mmol)을 17 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 혼합물에 3.8 mL의 트리플루오로아세트산을 적가함으로써 화합물을 제조하였다. 20 내지 25°C로 2시간 후 TLC로 조사하여 출발 물질이 더 이상 검출되지 않게 하였다. 혼합물을 증발시켰다; 크로마토그래피 정제 후, 0.48 g의 생성물을 백색 분말의 형태로 얻었다.

수율: 81 % - 융점 = 190°C - TLC(DM10): Rf = 0.32.

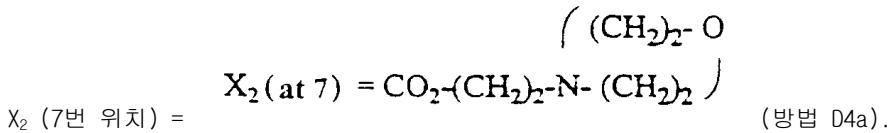
<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.4 (m, 2H); 1.6 (m, 2H), 1.8 (q, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.65 (d, 3H); 2.8 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 4 (q, 1H); 4.5 (m, 2H); 6.9 (s, 1H); 7 (s, 1H); 7.4–7.6 (m, 6H); 7.9 (d, 1H); 8.1–8.2 (2s, 1d, 3H); 9.1 (d, 1H).

IR: 3300, 3000, 1680, 1420, 1200, 1120, 790, 720, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 실시예 10

2-(4-모르폴리닐)에틸2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H,



습기로부터 보호되는 반응기에서, 0.3 g (0.63 mmol)의 실시예 7에서 얻은 산을 15 mL의 체-건조된 DMF에 가하고, 0.2 g (1.25 mmol)의 카르보닐디이미다졸을 가했다. 용액을 20 내지 25°C에서 20시간 동안 교반하고, 0.246 g (1.88 mmol)의 (히드록시에틸)모르풀린을 가하고, 혼합물을 60 내지 70°C로 4시간 동안 가열했다. 대략 20°C 정도로 냉각시킨 후, 75 mL의 물을 가하고 혼합물을 20 mL의 에틸 아세테이트로 3회 세척하였다. 배합된 유기상을 물로 세척하고, 건조하며, 이어서 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 용매 D/MN2를 사용한 용출로 0.08 g의 비정질 형태의 정제된 생성물을 얻었다.

수율: 21.5% - TLC(D/MN5): Rf = 0.50.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.55 (m, 4H); 2.7–2.8 (m, 5H); 3.0–3.1 (m, 1H); 3.25–3.35 (m, 1H); 3.7 (m, 4H); 3.85–4.0 (m, 1H); 4.45 (t, 2H); 4.65–4.7 (m, 1H); 6.0 (s, 1H); 7.1–7.55 (m, 8H); 8.0 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.3 (s, 1H).

IR: 3400, 2900, 1720, 1670, 1580, 1560, 1430, 1290, 1240, 1115, 760, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 실시예 10A

2-아세톡시에틸 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCOCH<sub>3</sub>, 7번 위치 (방법 D4a)

실시예 10에 기재된 바와 같이, 2-아세톡시에탄올로 에스테르화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 베이지색 비정질 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 36% - 융점 = 115–118°C - TLC(D/MN2): Rf = 0.9.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.1 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.75 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4 (q, 1H); 4.5 (m, 2H); 4.6 (m, 3H); 7 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.5–7.6 (m, 6H); 8.05 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.3 (d, 1H).

IR: 3400, 2900, 1740, 1680, 1580, 1560, 1430, 1290, 1240, 760 cm<sup>-1</sup>.

#### 실시예 10B

2-메톡시에틸 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, 7번 위치 (방법 D4a)

실시예 10에 기재된 바와 같이, 2-메톡시에탄올로 에스테르화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 비정질 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 17% - 융점 = 108–111°C - TLC(D/MN2): Rf = 0.17.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 4.1 (q, 1H); 4.5 (m, 2H); 4.6 (t, 3H); 7 (s, 1H); 7.55 (t, 2H); 7.65 (m, 4H); 8.1 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.3 (d, 1H).

IR: 3400, 2850, 1720, 1680, 1580, 1560, 1380, 1290, 1240, 1100, 760, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 실시예 10C

2-히드록시에틸 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, 7번 위치 (방법 D4.a)

실시예 10에 기재된 바와 같이, 에틸렌 글리콜로 에스테르화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 베이지색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 47% - 융점 = 257-259°C - TLC(D/MN2): R<sub>f</sub> = 0.39.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H), 2.7 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.75 (m, 2H); 4.0 (q, 1H); 4.4 (m, 2H); 4.6 (t, 1H); 5 (t, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4-7.6 (m, 7H); 8.05 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.25 (s, 1H).

실시예 10D

1-(2S)-글리세릴 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>-OH, 7번 위치 (방법 E1a)

0.3 g의 실시예 7B의 라세미산(0.626 mmol), 46 mg의 (S)-글리시돌 및 20 mg의 테트라부틸암모늄 브로마이드를 30 mL의 툴루엔에 부유시켰다. 혼합물을 2.5시간 동안 환류시켰다. 반응 종료시, 전부 용해되었다. 혼합물을 증발시켰다. 크로마토그래피 정제 후 베이지색 분말의 형태로 생성물(120 mg)을 얻었다.

수율: 47% - 융점 = 170-175°C - TLC(D/MN10): R<sub>f</sub> = 0.42.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 3.3-3.35 (m, 3H); 3.65-3.8 (m, 2H); 3.85-4.1 (m, 2H); 4.35-4.5 (m, 2H); 4.6-4.7 (m, 1H); 7.0-7.55 (m, 8H); 7.95 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.35 (s, 1H).

IR: 3400, 2900, 1720, 1670, 1580, 1560, 1430, 1290, 1240, 1100, 760, 690 cm<sup>-1</sup>.

실시예 10E

2-히드록시-3-모르폴린-4-일프로필2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>-4-모르풀린, 7번 위치 (방법 E)

실시예 10에 기재된 바와 같이, 1,2-에폭시-3-N-모르풀리닐프로판으로 에스테르화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 56% - 융점 = 135-140°C - TLC(D/MN3): R<sub>f</sub> = 0.35.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.4-2.7 (m, 6H); 2.8 (s, 3H); 3-3.1 (m, 1H); 3.25-3.35 (m, 1H); 3.4-3.5 (s, 1H); 3.6-3.7 (m, 4H); 3.85-3.95 (m, 1H); 4 (m, 1H); 4.25-4.40 (m, 2H); 4.6-4.7 (m, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.3-7.5 (m, 4H); 7.95 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.3 (s, 1H).

IR: 3500, 2950-2800, 1720, 1680, 1580, 1560, 1430, 1290, 1240, 1115, 760, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 11

3-(7-히드록시메틸-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OH, 7번 위치 (방법 D2b)

습기로부터 보호되는 반응기에서, 0.53 g (1.1 mmol)의 실시예 7에서 얻은 산을 10 mL의 체-건조된 THF에 가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후 0.17 mL의 에틸 클로로포르메이트 및 0.17 mL의 트리에틸아민을 가했다. 혼합물을 0°C로 2시간 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과하여 버렸다. 0.5 mL의 THF에 녹인 0.5 g의 나이트륨 보로하이드라이드를 여액에 가하고 혼합물을 0°C로 3시간 동안 교반하며 유지시켰다. 용매를 증류에 의해 제거하고 잔사를 실리카 칼럼 상에서 성광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 에틸 아세테이트/시클로헥산 혼합물을 사용한 용출로 비정질 형태의 생성물을 얻었다.

중량: 0.08 g - 수율: 15.6% - TLC(D/M5): R<sub>f</sub> = 0.60.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 4.6 (t, 1H); 4.7 (d, 2H); 5.5 (t, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.4-7.6 (m, 7H); 7.65 (s, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3400, 2900, 1660, 1620, 1580, 1560, 1440, 1380, 1230, 1170, 1120, 780, 740, 650 cm<sup>-1</sup>.

실시예 12

(3S)-3-(5-플루오로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = F, 5번 위치 (방법 A1c)

2-아세틸아미노-6-플루오로벤조산을 실시예 3에 기재되어 있는 바와 같이 2-아미노-6-플루오로벤조산으로부터 출발하여, 표제 화합물을 제조하였다.

수율: 26% - 백색 고체 - 융점 = 238°C - ["]<sub>D</sub> = 21E (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) - TLC(D/M2): R<sub>f</sub> = 0.40.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.65 (t, 1H); 7.3 (m, 11H).

### 실시예 13

3-(5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = Cl, 5번 위치 (방법 A1c)

실시예 3에 기재된 방법에 따라서 2-아미노-6-클로로벤조산으로부터 화합물을 제조하였다.

수율: 39% - 백색 고체 - 융점 = 222°C - TLC(D/M2): Rf = 0.48.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.95 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.05 (s, 1H), 7.15 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.5 (m, 8H).

### 실시예 14

에틸3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = -CO<sub>2</sub>Et, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A2)

질소하에 CaCl<sub>2</sub> 보호 투브를 장치한 반응기에서, 200 mg (0.69 mmol)의 중간체 2.a 및 122 mg (0.76 mmol)의 에틸 4-옥소-4H-벤조-[d][1,3]옥사진-2-카르복실레이트(N-에톡실릴안트라닐산로부터 제조됨. 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 32, 1910, 122] 참조)를 15 mL의 분자체에서 건조시킨 톨루엔에 가했다. 혼합물을 100°C로 14시간 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔사를 용매 C/A20로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섭광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

중량 = 0.12 g - 수율: 20% - 백색 고체 - 융점 = 253°C - TLC(C/A30): Rf = 0.37.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.05 (t, 3H); 2.3 (s, 3H); 3.05-3.15 (m, 1H); 3.3-3.4 (m, 1H); 3.7-3.8 (m, 1H); 3.9-4.05 (m, 2H); 4.75-4.85 (m, 1H); 6.6 (s, 1H); 7 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (t, 2H); 7.5 (d, 1H); 7.55-7.6 (m, 3H); 7.8 (t, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.3 (d, 1H).

IR: 3400, 2900, 1740, 1710, 1690, 1590, 1460, 1300, 1230, 1170, 1090, 890, 770, 700 cm<sup>-1</sup>.

### 실시예 15

에틸5-클로로-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = -CO<sub>2</sub>Et, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = Cl, 5번 위치 (방법 A1.a)

습기로부터 보호되는 반응기에서, 1.0 g (3.43 mmol)의 중간체 2, 0.617 g의 2-클로로-6-(에톡시카르보닐아미노)벤조산 및 0.34 mL (3.92 mmol)의 삼염화 인을 20 mL의 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 가했다. 혼합물을 20 내지 25°C로 18시간 동안 교반하고, 8.0 mL의 5% NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 가했다. 수분 동안 교반한 후, 유기상을 분리하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 칼럼상에서 섭광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 것으로 측정된 부분을 증발시킨 후, 용매 D/A5를 사용한 용출로 0.52 g의 비정질 생성물을 얻었다.

수율: 29% - 융점 = 306°C - TLC(D/A5): Rf = 0.45.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.0 (t, 3H); 2.4 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 3.9 (m, 2H); 4.7 (m, 1H); 6.4 (s, 1H), 6.9 (s, 1H); 7.2-7.8 (m, 9H).

IR: 3300, 3000, 1630, 1580, 1450, 1380, 1340, 1280, 1140, 1100, 820, 780, 700 cm<sup>-1</sup>.

### 실시예 16

에틸 [3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-2-퀴나졸리닐]아세테이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H. (방법 A3)

습기로부터 보호되는 반응기에서, 실시예 15와 유사한 방법에 따라, 중간체 2 및 에틸(4-옥소-4H-벤조-[d][1,3]옥사진-2-일)아세테이트와 안트라닐산과 에틸(클로로카르보닐)아세테이트를 반응시켜 얻은 2-(2-에톡시카르보닐아세틸아미노)벤조산의 60/40 혼합물을 트리에틸아민의 존재하에 문헌[Tetrahedron Lett. 50 (1994) 34, 10331]에서 채택된 방법에 따라 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 반응시켰다. 생성물을 용매 C/A20로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섭광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

수율: 26% - 융점 = 228-230°C - TLC(C/A5): Rf = 0.30.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 0.75 (t, 3H); 2.3 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.3 (s, 2H); 3.4 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.8 (m, 3H); 4.0 (q, 1H); 4.55 (t, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.45 (m, 4H); 7.55 (m, 3H); 7.7 (s, 1H); 7.9 (m, 1H); 8.15 (s, 1H).

IR: 3400, 2900, 1740, 1670, 1590, 1570, 1470, 1390, 1330, 1300, 1230, 1200, 1150, 770, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 17

메틸 3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-2-퀴나졸리닐아세테이트.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  = H. (방법 A1a)

습기로부터 보호되는 반응기에서, 실시예 15와 유사한 방법에 따라, 중간체 2.a 및 안트라닐산과 메틸(클로로카르보닐)아세테이트를 반응시켜 얻은 2-(2-아세톡시아세틸아미노)벤조산을 트리에틸아민의 존재 하에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에서 반응시켰다. 생성물을 용매 C/A20로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

수율 15% - 융점 = 208-210°C - TLC(C/A30): R<sub>f</sub> = 0.22.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm): 2.05 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 4.55 (t, 1H); 4.9 (d, 1H); 5.6 (d, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.95 (t, 1H).

IR: 3400, 1760, 1690, 1670, 1600, 1560, 1400, 1220, 1180, 780, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 17A

9-메틸-3-(2-메틸옥시메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  = H (방법 A12c)

실시예 2A와 동일한 방법으로, 중간체 라세미 아민 2.a 및 2-메톡시아세틸아미노벤조산으로부터 출발하여, 크로마토그래피 정제 후 분말의 형태로 생성물을 얻었다(수율: 17%).

융점 = 220°C - TLC(DA5): R<sub>f</sub> = 0.15.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.2 (s, 3H); 3.4 (m, 1H); 3.65 (d, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.4 (d, 1H); 4.55 (dd, 1H); 4.7 (d, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.9 (t, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3400, 2900, 1670, 1590, 1470, 780, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 17B

9-메틸-3-(2-히드록시메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  = H (방법 A12c)

실시예 7B와 동일한 방법으로, 실시예 17로부터 출발하여, 크로마토그래피 정제 후 분말을 얻었다(수율: 67%).

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 4.4 (q, 1H); 4.6 (t, 1H); 4.8 (d, 1H); 5.05 (m, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (m, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3400, 1680, 1580, 1560, 780, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 17C

[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일]메틸 하이드로겐 석시네이트.

(I); A =  $\text{CH}_3$ , Z = CH, B =  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ,  $X_1$  = H,  $X_2$  = H (방법 A13c)

20 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 0.750 g (1.06 mmol)의 실시예 17B의 생성물로부터 출발하여, 0.183 g (1.83 mmol)의 석신산 무수물 및 0.203 g의 트리에틸아민 (2 mmol)을 교반하여 가했다. 실온으로 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시키고 잔사를 DM5 중 실리카상에서 크로마토그래피하여 580 mg의 분말을 얻었다.

수율: 63%.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.4 (m, 2H); 2.6 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 4.5 (t, 1H); 4.9 (d, 1H); 5.1 (d, 1H); 6.8 (s, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (t, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3400, 1740, 1680, 1600, 1160, 780, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 실시예 17D

[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일]메탄올[2-(2-메톡시아세트시)에톡시]아세테이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>2</sub>O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A14c).

20 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0.300 g (0.666 mmol)의 실시예 17B의 생성물로부터 출발하여, 0.141 g의 트리에틸아민 (1.4 mmol) 및 이어서 0.5 g (2.37 mmol)의 3,6,9-트리옥사데카노일 클로라이드를 교반하며 가했다. 20 내지 25°C로 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, DM10 중 실리카상에서 크로마토그래피하여 0.285 mg을 얻었다.

수율: 42% - 융점 = 153–155°C - TLC(DM10): R<sub>f</sub> = 0.17.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.2 (s, 4H); 3.4 (m, 3H); 3.5 (m, 4H); 3.6 (m, 2H); 4.0 (m, 1H); 4.2 (d, 2H); 4.6 (t, 1H); 5.05 (d, 1H); 5.7 (d, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.9 (t, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3400, 2900, 1760, 1680, 1600, 1140, 1100, 780, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 17E

3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일메틸 N-(2-모르풀린-4-일에틸)석시나메이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>2</sub>OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A14c).

20 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0.400 g (0.73 mmol)의 실시예 17C의 생성물로부터 출발하여, 0.129 g의 삼염화 인 (0.94 mmol)을 교반하며 가하고, 혼합물을 20분 동안 방치하고, 이어서 0.113 g (0.87 mmol)의 2-(N-모르풀린)에틸아민을 가하였다. 20 내지 25°C로 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, DM2, 이어서 DM3 및 DM5 중 실리카상에서 크로마토그래피하여 0.40 g의 분말을 얻었다.

수율: 83% - TLC(DMN5): R<sub>f</sub> = 0.22.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (m, 11H); 2.6 (m, 2H); 3.15 (m, 3H); 3.4 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.5 (m, 4H); 4.0 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 4.9 (d, 1H); 5.6 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3400, 2900, 1740, 1680, 1600, 1240, 1160, 1170, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 17F

3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일메틸-2-모르풀린-4-일에틸 석시네이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>2</sub>OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H. (방법 A15c).

10 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0.500 g (0.9 mmol)의 실시예 17C의 생성물로부터 출발하여, 0.15 g의 삼염화 인 (1.1 mmol)을 교반하며 가하고, 혼합물을 20분 동안 방치하고, 이어서 0.12 g (0.99 mmol)의 2-(N-모르풀린)에탄올을 가하였다. 20 내지 25°C로 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, 1차로 DMN3 및, 2차로 DMN1 중 실리카상에서 크로마토그래피하여 1.50 g의 노란색 분말을 얻었다.

수율: 25% - 융점 = 95°C - TLC(DMN5): R<sub>f</sub> = 0.33.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (m, 7H); 2.45–2.55 (m, 4H); 2.6–2.7 (m, 4H); 3.05–3.02 (m, 1H); 3.3–3.45 (m, 1H); 3.5 (m, 4H); 3.9–4.05 (m, 1H); 4.1 (t, 2H); 4.5–4.6 (m, 1H); 4.9–5 (d, 1H); 5.6–5.7 (d, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4–7.65 (m, 7H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (t, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3450, 2950, 1740, 1670, 1600, 1570, 1300, 1230, 1150, 1110, 1030, 770, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 17G

메틸 6-t-부톡시카르보닐아미노-2-{3-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일메톡시카르보닐]프로피오닐아미노}헥사노에이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>2</sub>OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONHCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A15c)

20 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0.60 g (1.08 mmol)의 실시예 17C의 생성물로부터 출발하여, 0.25 g의 삼염화 인 (1.85 mmol)을 교반하며 가하고, 혼합물을 20분 동안 방치하고, 이어서 0.625 g (1.63 mmol)의 메틸 (N-ε-t-부톡시카르보닐)-(L)-라이시네이트를 가하였다. 실온으로 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, DM1 및, 이어서 DM2 중 실리카상에서 크로마토그래피하여 0.170 g의 노란색 분말을 얻었다.

수율 25% - 융점 95°C - TLC(DMN5): R<sub>f</sub> = 0.33.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.2 (m, 4H); 1.25 (s, 18H); 1.65 (m, 2H); 1.9 (s, 2H); 2.25 (s, 6H); 2.4 (m, 4H); 2.65 (m, 4H); 3.0 (m, 6H); 3.25 (m, 2H); 3.6 (m, 4H); 3.9 (q, 2H); 4.5 (m, 2H); 4.6 (m, 6H); 5.1 (m, 2H); 5.7 (q, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.6 (d, 1H); 7.0 (m, 4H); 7.25–7.5 (m, 14H); 7.7 (s, 4H); 8.1

(d, 2H) 두 디아스테로머의 혼합물.

실시예 17H

에틸3-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일]프로파노에이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A1a)

실시예 15와 동일한 방법으로, 중간체 2를 문헌[Tetrahedron Lett. 50 (1994) 34, 10331]에 채택된 방법에 따라 트리에틸아민의 존재하에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 안트라닐산과 에틸 3-클로로카르보닐프로파노에이트의 반응에 의해 얻은 2-(3-에톡시카르보닐프로파노일아미노)벤조산과 반응시켰다. 생성물을 용매 C/A30로 용출하는 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

수율: 43% - 융점 = 192°C - TLC(C/A30): R<sub>f</sub> = 0.44.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.1 (t, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.6-2.75 (m, 1H); 2.8-2.95 (m, 1H); 2.95-3.05 (m, 1H); 3.05-3.2 (m, 1H); 3.3-3.4 (m, 1H); 3.45-3.55 (m, 1H); 3.9-4 (m, 3H); 4.5-4.6 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4-7.5 (m, 2H); 7.5-7.6 (m, 5H); 7.62 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.1 (d, 1H).

IR: 3800, 2900, 1730, 1670, 1590, 1570, 1470, 1390, 1230, 1170, 880, 770, 700, 660 cm<sup>-1</sup>.

실시예 18

3-(9-메틸-3-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = H, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H.

200 mg (0.4 mmol)의 실시예 14의 생성물을 5%의 KOH를 함유하는 5 mL의 메탄올에 용해시키고, 반응기에 채우고, 혼합물을 환류시켰다. 45분 후, 혼합물을 냉각시키고, 농축된 염산 몇 방울로 산성화하였다. 형성된 침전물을 냉각수로 세척하고 용매 D/MN10로 용출하는 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

중량 = 70 mg - 수율: 41% - 노란색 고체 - 융점 = 139°C - TLC(C/A20): R<sub>f</sub> = 0.32.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 3.05-3.2 (m, 1H); 3.3-3.45 (m, 1H), 3.9-4 (m, 1H); 4.4-4.55 (m, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4-7.65 (m, 7H); 7.75 (d, 1H); 7.85-7.95 (t, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.7 (s, 1H).

IR: 3400, 2900, 1670, 1610, 1560, 1470, 1380, 1270, 1240, 1160, 880, 780, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 19

(3S)-3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]-피리미딘-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-1-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = N, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A1b)

습기로부터 보호되고 질소 분위기하의 반응기에서, 0.515 g (2.86 mmol)의 3-아세트아미도이소니코틴산 및 0.316 g (3.13 mmol)의 N-메틸모르폴린을 분자체에서 건조시킨 20 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 3.13 mmol의 이소부틸 클로로포르메이트를 혼합물에 적가하고, 0°C로 3시간 동안 교반하였다. 0.833 g (2.86 mmol)의 R 배열의 중간체 아민 2.b를 3 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 가하였다. 혼합물을 0°C로 2시간 및 이어서 실온으로 12시간 동안 유지하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사 1.87 g을 용매 D/A4, D/A6, D/M3 및 D/M5로 연속적으로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 중간체 부분을 합치고, 용매 D/M2로 용출하는 크로마토그래피를 재수행하였다. TLC에 의해 순수한 것으로 측정된 부분을 합치고, 용매를 증발시켜 0.07 g의 백색 포말을 얻었다.

수율: 5.6% - 융점 = 245°C - ee = 97% (HPLC, DNBPQ covalent Pirkle 칼럼)

TLC(D/M5): R<sub>f</sub> = 0.6.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.85 (s, 3H), 3.1 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.90 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7-7.6 (m, 8H); 8 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.15 (d, 1H).

IR: 3500, 1680, 1580, 1420, 1400, 1260, 1220, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 19A

3-(2-메틸-4-옥소-4H-프테리딘-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, Z<sub>1</sub> = N, Z<sub>2</sub> = N, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H. (방법 A11c).

6.27 g의 트리메틸 오르쏘아세테이트 중에서 6시간 동안 환류한 2.0 g의 메틸 3-아미노피라졸카르복실레이트를 사용하여 2단계로 화합물을 제조하였다. 휘발성 생성물을 증발시키고 고진공하에 용매를 제거하였다. 중간체 화합물을 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. 20 mL의 메탄올 중 1.25 g의 아민 2.a를 가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 16시간 동안 환류하였다. 생성물을 D/M1 혼합물 중 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

중량: 0.30 g - 수율: 16% - 고체 - 융점 = 178–183°C - TLC(D/MN5): R<sub>f</sub> = 0.44.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.3 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.0–3.15 (m, 3H); 3.3–3.4 (m, 1H); 3.85–4.0 (m, 1H); 4.6–4.7 (m, 1H); 7.0–7.5 (m, 8H); 8.7 (s, 1H); 8.9 (s, 1H).

IR: 3400, 2850, 1680, 1580, 1540, 1460, 1430, 1380, 1260, 1210, 1100, 720, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 실시예 20

3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노-[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(1); A = NO<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법A1c)

0°C의 습기로부터 보호되는 반응기에서, 14.7 g (45.6 mmol)의 중간체 아민 3.a를 250 mL의 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 교반하며 용해시켰다. 20°C 근처의 온도에서, 9 g (50 mmol)의 2-아세트아미도벤조산 및 14.96 g (45.6 mmol)의 OTUT를 가하였다. 훈합물을 0°C로 냉각시키고 11.79 g (91.2 mmol)의 DIEA를 가하였다. 훈합물을 0°C로 1분 동안 유지시키고, 이어서 실온으로 12시간 동안 유지하였다. 14.96 g의 OTUT 및 11.79 g의 DIEA를 동일한 조건하에 가했다. 훈합물을 1시간 동안 교반하며 유지하고, 이어서 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔사를 용매 D/A1 및 이어서 D/A1.5로 용출하는 실리카상에서 크로마토그래피하여 정제했다.

중량 = 17 g - 수율: 80%.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.75 (s, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.7 (m, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.35–7.55 (m, 6H); 7.7 (m, 1H); 7.75 (m, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.3 (s, 1H).

실시예 21 내지 26의 생성물들은 방법 A1c (표 1)에 따라 니트로 중간체 3.a 및 적합하게 치환된 2-아세트아미도벤조산으로부터 제조되었다.

#### [표 1]

##### 합성

실시예번호	A	Z	B	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	방법	수율	융점	R <sub>f</sub>
20	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	A1c	75%	–	–
21	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	A1c	24%	–	0.85(D/M5)
22	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	6-CH <sub>3</sub>	A1c	27%	250°C	0.38(D/M2)
23	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	A1c	30%	215°C	0.36(D/M2)
24	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	A1c	13%	–	0.47(D/M2)
25	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	A1c	27%	172°C	0.79(D/M2)
26	NO <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	8-Br	A1c	2%	–	0.81(D/M2)
27	NO <sub>2</sub>	N	CH <sub>3</sub>	H	H	B	44%	–	0.55(D/M5)

#### 실시예 21

3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.7 (d, 6H); 3.3 (2m, 2H); 4.1 (q, 1H); 4.7 (m, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (m, 7H); 8.1 (s, 1H); 8.2 (s, 1H).

#### 실시예 22

3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.1 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.5 (m, 7H); 7.9 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.3 (s, 1H).

#### 실시예 23

3-(2,7-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 4 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.4 (m, 8H); 8.0 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.2 (s, 1H).

#### 실시예 24

3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노-[6,7,1-hi]인돌-4-온.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.7 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.3 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 4.2 (q, 1H); 4.8 (t, 1H); 7.4 (m, 8H); 8 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.3 (s, 1H).

실시예 25

3-(2,6,8-트리메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.6 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 6H); 7.7 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.2 (s, 1H).

실시예 26

3-(8-브로모-2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3.2 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 4.1 (q, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.4 (m, 5H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.3 (s, 1H).

실시예 27

(3S)-3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]-피리미딘-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NO<sub>2</sub>, Z = N, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H. (방법 B)

단계1:(3R)-3-아세틸아미노-N-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)이소니코틴아미드의 제조.

CaCl<sub>2</sub> 보호 튜브를 장치한 500 ml의 둥근 바닥 플라스크에서, 중간체 5에 기재된 바와 같이 제조된 5.1 g (11.5 mmol)의 (3R)-3-아미노-N-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)이소니코틴아미드에 100 ml의 피리딘, 50 ml의 아세트산 무수물을 가하고, 혼합물을 20 내지 25°C로 16시간 동안 가하였다. 혼합물을 아이스에서 냉각시키고, 250 ml의 물을 가하였다. 실온으로 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 이어서 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 D/A10, D/A20 및 이어서 D/A30으로 용출하는 실리카 상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다.

중량 = 2.7 g - 수율: 49%.

단계2: 습기로부터 보호되고 질소하의 100 ml 둥근 바닥 플라스크에서, 1.7 g (3.5 mmol)의 전 단계에서 얻은 아세틸화된 유도체를 40 ml의 1,2-디클로로벤젠에 가하였다. 매질을 190°C로 24시간 동안 가열하였다; 냉각 후, 반응 매질을 D/M1으로 용출하는 실리카 칼럼상에서 직접적으로 정제하였다.

중량 = 0.7 g - 수율: 43% - TLC(D/M5): Rf = 0.55.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.8 (s, 3H); 3.4 (2m, 2H); 4.2 (q, 1H); 4.8 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.4-7.6 (m, 5H); 8.0 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 9.1 (s, 1H).

실시예 28

(3S)-9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I) (3S); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 A1c)

실시예 3의 방법에 따라 R 배열의 중간체 4 및 N-아세틸안트라닐산으로부터 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.8 (s, 3H); 3 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 3.85 (q, 1H); 4.5 (q, 1H); 6.4 (s, 1H); 6.8 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.4-7.6 (m, 7H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 1H); 8.15 (d, 1H).

IR: 3300, 1660, 1580, 1480, 1380, 1300, 1240, 1100, 880, 780, 700 cm<sup>-1</sup>.

실시예 28A

메틸 3-(9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (방법 A4)

중간체 4 및 2-아미노테레프탈산의 에스테르 유도체로부터 화합물을 제조하였다:

단계 1: 디메틸 2-(1-메톡시에틸리덴아미노)테레프탈레이트의 제조

3.8 g (32 mmol)의 1,1,1-트리메톡시에탄 및 1.5 g (7.17 mmol)의 디메틸 2-아미노테레프탈레이트를 반응기에 채웠다. 매질을 교반하고 5시간 동안 환류시키고, 이어서 50°C로 1 mmHg 미만의 진공하에 농축하여 건조하였다. 1.4 g의 진한 갈색 오일을 얻었다.

TLC(99/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): Rf = 0.7-0.8.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.8 (s, 3H); 3.78 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 7.4 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.85 (d, 1H).

단계 2: 3 mL의 메탄올 및 1.5 g (5.13 mmol)의 중간체 4를 상기 단계 1에서 얻은 생성물에 가했다. 용액을 16시간 동안 환류하였다. 노란색 혼합물을 얻고, 이를 메탄올로 희석시키고 여과하였다. 10 mL의 메탄올을 침전물에 가하여 정제하고, 혼합물을 환류시켰다. 1.2 g (수율: 47.4%)을 얻었다.

융점 = 276°C - TLC(95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): R<sub>f</sub> = 0.8.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.85 (s, 3H); 3-3.1 (m, 1H); 3.25-3.35 (m, 1H); 3.6-3.85 (m, 2H); 3.85-3.95 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.6-4.7 (m, 1H); 6.45 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7-7.6 (m, 5H); 8.0 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.45 (s, 1H).

IR: 3400, 3300, 3220, 1770, 1650, 1620, 1590, 1560, 1480, 1440, 1380, 1300, 1240, 1160, 1090, 1010, 760, 710 cm<sup>-1</sup>.

### 실시예 28B

에난티오머를 예비 HPLC 시스템(默克(Merck)형, 키랄셀 OJ 20 x 250 mm 키랄 칼럼상에 라세메이트를 주입함, 10 μm의 입자, 35°C로 자동 온도 조절됨)상 또는 분석 칼럼(키랄셀 OJ 250 x 4.5 mm 칼럼, 35°C로 자동 온도 조절됨, 용출액: 50/50 헥산/에탄올, 유속 1.2 mL/min)상에서 분리하였다. 후자의 조건하에서, 에난티오머의 보유 시간은 9.3분이었다.

### 실시예 28C

동일 조건하에서, 에난티오머 B의 보유 시간은 16.5분이었다.

### 실시예 28D

3-(9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-카르복실산.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>H

0.6 g (1.22 mmol)의 실시예 28A의 생성물 및 30 mL의 THF를 반응기에 채웠다. 용매화한 후, 8 mL의 물 중 0.135 g의 KOH 용액을 가하고 혼합물을 20 내지 25°C로 3시간 동안 교반하며 유지했다. 혼합물을 0.1N HCl을 사용하여 pH 6.8로 중화시키고, THF를 50°C로 20 mmHg의 진공하에 증발시켰다. 잔사를 메탄올을 사용하여 점진적으로 진하게하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출하여 크로마토그래피하였다. 얻은 생성물을 10 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 결정화하고, 침전물을 여과하여 0.25 g을 얻었다(수율: 42.7%).

융점 > 275°C - TLC(85/15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): R<sub>f</sub> = 0.35.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.7 (s, 3H); 3.0-3.1 (m, 1H); 3.3-3.4 (m, 1H); 3.4-3.7 (m, 3H 교환); 3.8-3.95 (m, 1H); 4.45-4.55 (m, 1H); 6.45 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.4-7.6 (m, 5H); 7.95-8.2 (m, 3H).

IR: 3350, 1680, 1480, 1380, 1300, 1240, 1170, 1110, 1010, 790, 690 cm<sup>-1</sup>.

### 실시예 29

9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = H (방법 C1)

방법 C1에 따라 바람직한 작용제인 나트륨 솔피드로 실시예 20의 생성물을 환원시켜 화합물을 제조하였다. 0.5 g (1.07 mmol)의 실시예 20의 생성물, 0.672 g (2.8 mmol)의 Na<sub>2</sub>S · 9H<sub>2</sub>O 및 3.21 mL의 에탄올을 반응기에 채웠다. 혼합물을 60°C로 2시간 동안 교반하며 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 물로 취하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 용매 D/A2로 용출하는 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 190 mg의 노란색 고체를 얻었다.

중량 = 0.19 g - 수율: 41% - 융점 = 291°C.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 상기 실시예 28의 생성물과 동일함.

환원제로서 삼염화 티타늄을 사용하는 별법이 있다. 따라서, 질소하에 습기로부터 보호되고 마그네틱 교반기가 장치된 반응기에서, 5.0 g (10.7 mmol)의 실시예 20의 생성물을 42.8 mL의 아세트산에 가했다. 64 mmol의 TiCl<sub>3</sub>(2N HCl 중 30% 용액)을 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하며 유지했다. 이어서 수산화 나트륨을 사용하여 pH = 9로 알칼리성화하고, 아이스를 가해 매질을 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 실리카상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 10%.

### 실시예 30

9-아미노-3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, 5번 위치 (방법 C1)

실시예 21의 화합물을 Na<sub>2</sub>S로 환원시켜 생성물을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.65 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 4.4 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 5.7 (s, 1H); 6.4 (s, 1H); 6.9 (d, 2H); 7.5 (m, 9H).

실시예 31

9-아미노-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, 위치 (방법 C1)

실시예 22의 화합물을 Na<sub>2</sub>S로 환원시켜 생성물을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 5.4 (s, 2H); 6.4 (s, 1H); 6.9 (d, 2H); 7.5 (m, 7H), 7.9 (s, 1H).

실시예 32

9-아미노-3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, 8번 위치 (방법 C2)

응축기를 장치한 100 ml 둥근 바닥 플라스크에서, 550 mg (1.15 mmol)의 실시예 24의 생성물을 20 ml의 순수한 애탄올에 가하였다. 매질을 가열하여 용해시켰다. 1.3 g (5.75 mmol)의 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O를 가하였다. 온도를 50°C로 1시간 동안 유지하고, 30 ml의 아이스를 가하고, 혼합물을 1N NaOH를 사용하여 pH = 12로 염기성화 하였다. 매질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 유기상을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 생성물을 용매 D/M1 및 이어서 D/M2로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 노란색 고체를 얻었다.

중량 = 60 mg - 수율: 12%.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.6 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 5.4 (s, 2H); 6.4 (s, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.5 (m, 6H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (d, 1H).

실시예 33

9-아미노-3-(2,6,8-트리메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> 6번 위치, X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> 8번 위치 (방법 C2)

실시예 25의 화합물로부터 환원제로 SnCl<sub>2</sub>를 사용하여 노란색 고체의 형태로 생성물을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.4 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 2.7 (s, 3H); 3 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 5.4 (s, 2H); 6.4 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.5 (m, 6H); 7.7 (s, 1H).

실시예 34

9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = N, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = H (방법 C2)

실시예 19의 화합물로부터 환원제로 SnCl<sub>2</sub>를 사용하여 노란색 고체의 형태로 생성물을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.7 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.5 (t, 1H); 5.4 (s, 2H); 6.4 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.9 (d, 1H); 8.7 (d, 1H); 9.1 (s, 1H).

실시예 34A

5-클로로-2-메틸-3-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린.

(I); A = NO<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = Cl, 5번 위치 (방법 A2)

50 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 7 g (35.7 mmol)의 5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진(6-클로로-2-아미노 벤조산 및 아세트산 무수물로부터 제조됨. 문헌[J. Am. Chem. Soc. (1907) 29: p. 86] 참조)과 8.87 g (27.5 mmol)의 중간체 3.a의 혼합물을 100°C로 4 bar의 압력하에 8시간 동안 오토클레이브에서 유지시켰다. 매질을 냉각시키고 용매를 증발시켜, 잔사를 용매 D/M0.5 및 D/M1.5로 용출하는 실리카 칼럼상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 관심있는 부분을 배합하고 증발시켰다. 6,7 g의 비정질 고체를 얻었다.

수율: 43% - TLC: (D/M0.5): Rf = 0.35.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.35 (s, 3H); 2.65 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.35 (q, 1H); 3.95 (q, 1H); 4.45 (t, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.4–7.55 (m, 6H); 8.0(d, 1H); 8.1 (d, 2H).

### 실시예 34B

9-아미노-3-(5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온.

(I); A = NH<sub>2</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = Cl, 5번 위치 (방법 C1)

3.54 g (7.14 mmol)의 실시예 34A의 생성물을 방법 C1에 따라 바람직한 작용제인 Na<sub>2</sub>S로 실시예 29와 같이 12시간 동안 가열하여 화합물을 제조하였다. 용매 DM2로 용출하는 실리카상에서 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 530 mg의 노란색 고체를 얻었다.

수율: 31% – 융점 = 272°C – TLC(D/M2): Rf = 0.35.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 2.8 (s, 3H); 3.0 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.9 (q, 1H); 4.7 (); 6.5 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.2–7.8 (m, 9H).

IR: 3300, 3200, 1660, 1580, 1450, 1380, 1320, 1270, 1160, 780, 700 cm<sup>-1</sup>.

### 실시예 35-35I

통상적인 중간체의 제조:

펜타플루오로페닐 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실레이트.

(I); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 7번 위치 (방법 D11a)

체에서 건조한 200 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 4.6 g (9.6 mmol)의 실시예 7에서 얻은 산을 습기로부터 보호되는 반응기에 채웠다; 3.54 g (19 mmol)의 펜타플루오로페놀, 8.3 g (4.3 mmol)의 N-에틸-N-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드 염산염 및 0.48 g (0.25 mmol)의 4-디메틸아미노피리딘 파라-톨루엔솔포네이트를 가했다. 용액을 20 내지 25°C로 5시간 동안 교반하였다. 이를 200 mL의 물 및 이어서 200 mL의 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기상을 건조 증발시켰다. 생성물을 에테르(60 mL)에서 재결정하였다. 5.54 g의 백색 분말을 얻었다.

수율: 89% – TLC(D/M2): Rf = 0.92.

### 실시예 35

일반 방법

185 mg (0.1 mmol)의 왕(Wang) 수지에 결합된 Fmoc-발린 (9-플루오레닐메톡시카르보닐-(L)-발린)을 4.8 mL의 DMF에서 교반하였다; 수지가 팽윤되도록 1시간 동안 교반한 후, 1.2 mL의 피페리딘을 1.5시간 동안 교반하며 추가로 가하고, 수지를 5 mL의 DMF로 3회 및 이어서 5 mL의 메탄올로 3회 및 최종적으로 5 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3회 세척하였다. 8 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 100 mg (0.15 mmol)의 상기 펜타플루오로페닐 에스테르를 가하고, 혼합물을 실온으로 20시간 동안 교반하였다. 침전 발생 후 상들이 분리되고, 수지를 5 mL의 DMF로 3회 및 이어서 5 mL의 메탄올로 3회 및 최종적으로 5 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3회 세척했다. 커플링 작용을 2회 반복하였다. 세척된 수지를 50/50 (v/v) 트리플루오로아세트산/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼합물에서 25°C로 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 이를 농축하고 수차례 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 증발 제거하였다. 순도를 뉴클레오실(Nucleosil) C18 칼럼상에서, 이동상으로 65/35 (v/v) KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 완충액/아세토니트릴 혼합물을 사용하여 고압 크로마토그래피에 의해 측정하였다. 유속은 1 mL/min였다; UV 흡수는 240 nm에서 기록되었다.

TLC(66/17/17 n-부탄올/아세트산/물): Rf = 0.89.

50 mg의 N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르보닐)발린을 얻었다.

9종의 다른 생성물도 동일한 방법으로 제조하였다:

### 실시예 35A

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)티로신.

### 실시예 35B

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)알라닌.

### 실시예 35C

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)페닐알라닌.

### 실시예 35D

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)글리신.

#### 실시예 35E

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)류신.

#### 실시예 35F

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)아스파르트산.

#### 실시예 35G

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)프롤린.

#### 실시예 35H

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)글루탐산.

#### 실시예 35I

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실)라이신.

실시예	수지	중량(mg)	순도(%)	Rf(TLC)	보유시간(HPLC)
35	N-Fomc	50	94.6	0.89	10.95 분
35A	N-Fomc	40	77.5	0.94	16.55
35B	N-Fomc	40	78.4	0.94	18.63
35C	N-Fomc	20	87.8	0.93	28.77/30.63
35D	N-Fomc	60	97.6	0.83	8.09
35E	N-Fomc	40	94.1	0.97	40.36/44.13
35F	N-Fomc	40	94.4	0.78	6.09
35G	N-Fomc	80	97.5	0.79	10.89
35H	N-Fomc	60	96.0	0.86	7.53
35I	N-Fomc	70	96.6	0.38	8.84

#### 실시예 36

에틸2-{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-7-카르복실]아미노}-3-페닐-(L)-프로피오네이트.

(1); A = CH<sub>3</sub>, Z = CH, B = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> (7번 위치) = CONHCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (방법 D11a)

실시예 35에 기재된 바와 같이 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 에틸(L)-페닐알라니네이트의 용액에 의해 아미드화를 수행하여 화합물을 제조하였다. 크로마토그래피 정제 후 백색 분말의 형태로 생성물을 얻었다.

수율: 81% - 융점 = 135°C - TLC(50/50 AEC): Rf = 0.30.

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.7 (t, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.0 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.9 (q, 2H); 4.2 (m, 1H); 4.6 (dt, 1H); 5.0 (m, ); 6.7 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.2 (m, XH); 7.3 (m, H); 7.4 (m, H); 7.5 (d, ); 7.7 (d, ); 7.9 (t, ); 8.2 (d, ).

IR: 3350, 3000, 2900, 1720, 1680, 1620, 1580, 1560, 1480, 1440, 1420, 1400, 1340, 1180, 1120, 1020, 960, 740, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 생물학적 활성

##### 포스포디에스테라제-억제 활성

본 발명의 화학식(1)의 화합물의 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제를 억제하는 능력은 그들의 IC<sub>50</sub> (효소 활성의 50%를 억제하기 위해 필요한 농도)를 측정하여 평가되었다. PDE4 효소의 경우, 이 값은 티리프람(rolipram, 특정 PDE4 억제제)의 값과 비교되었다. 포스포디에스테라제의 상이한 형태를 톰슨(W.J. Thompson) 등의 문헌[1979, Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 10: 69-92, 브루크너(G. Brooker) 등이 편집함. Raven Press, New York 판] 및 실버(P.J. Silver) 등의 문헌[1988, Eur. J. Pharmacol. 150: 85-94]에서 채택된 방법에 따라 기니아 피그의 기관 및 개의 대동맥으로부터 및 토르피(T.J. Torphy) 등의 문헌[1992, J. Pharm. Exp. Ther. 263: 1195 - 1205]에서 채택된 방법에 따라 사람 기원 U937의 세포 계통으로부터 DEAE-셀룰로오스 칼럼상에서 부분적으로 정제된 것으로 얻었다. PDE, 특히 PDE4 효소의 상이한 형태의 효소 활성의 측정은 톰슨의 문헌[ibidem]에서 채택된 방법에 따라 수행되었다. IC<sub>50</sub>의 측정을 위해, 효소 활성은 10<sup>-10</sup> 내지 10<sup>-4</sup> M의 농도에서 억제제의 존재하에 측정되었다.

하기 표는 U937 세포 계통으로부터 얻은 효소 제제상에서 본 발명에 따른 실시예의 PDE4-억제 활성을 예시한다.

실시예	효소	실시예	효소	실시예	효소	실시예	효소	실시예	효소
1	0.448	7D(R)	0.982	10D	0.042	19A	0.477	34	0.042
2	0.146	7E(S)	0.035	10E	0.075	20	n.t.	34A	n.t.
2A	0.183	8	0.050	11	0.079	21	n.t.	34B	0.003
2B	0.067	8A	n.t.	12	0.088	22	1.734	35	0.106
2C	0.108	8B	0.028	13	0.083	23	0.497	35A	0.088
3	0.141	9	0.063	14	0.310	24	30.564	35B	0.190
4	0.553	9A	0.122	15	0.082	25	>100.000	25C	0.111
5	0.832	9B	0.095	16	0.260	26	90.620	35D	0.065
6	3.016	9C	0.069	17	0.746	27	n.t.	35E	0.082
6A	0.133	9D	0.119	17A	0.137	28	0.005	35F	0.547
6B	1.418	9E	n.t.	17B	0.221	28A	0.005	35G	0.291
6C	0.838	9F	0.192	17C	0.339	28B	0.003	35H	0.219
6D	0.372	9G	0.137	17D	0.286	28C	0.070	35I	0.120
6E	>100.000	9H	n.t.	17E	0.222	28D	0.009	36	0.312
6F	>100.000	9I	0.119	17F	0.147	29	0.013	n.t.: 시험되지 않음 룰리프램	0.792
7	0.052	10	0.183	17G	0.516	30	0.008		
7A	0.157	10A	0.108	17H	0.184	31	0.087		
7B	0.057	10B	0.155	18	0.823	32	0.055		
7C	0.066	10C	0.081	19	0.193	33	0.155		

상기 표의 결과의 조사는 본 발명의 생성물이 일반적으로 룰리프램보다 더욱 효과적으로 사람 기원의 PDE4 효소를 억제하는 것으로 나타났고, 일부의 경우 룰리프램 활성의 대략 100배 정도 였다.

또한, 기니아 피그의 기관 또는 개의 대동맥으로부터 정제된, 상이한 형태의 PDE들에 대해 수행된 시험은 형태 3, 1 및 5의 PDE에 대한 본 발명의 생성물로 얻어진 IC<sub>50</sub> 값이 형태 4의 PDE에 대해 측정된 것보다 매우 크다는 것을 나타냈다. 이러한 결과는 PDE4 효소에 대한 본 발명의 생성물에 대한 유효성 및 선택적 억제 활성의 증거이다.

$5 \times 10^{-6}$  M보다 낮은 농도에서 실시예 28A, 28B, 28C, 28D, 34 및 34B는 모든 사람 혈액에 있어 TNF-α의 세균성 LPS-유도된 생성의 억제가 가능한 것으로 증명되었다.

#### 생체내 염증 방지 및 알레르기 방지 활성

본 발명의 생성물의 효과를 라젠테(Lagente V)등의 문헌[1994 Br. J. Pharmacol. 112, 83P]에서 채택된 방법에 따라, 항원 자극에 의해 유도된 호산성 침윤의 모델을 사용하여 쥐에서 연구하였다.

10 mg/kg의 실시예의 생성물의 수차례 투여는 기관지 폐포 세정액 중 호산성 물질의 수를 현저하게 감소시켰다.

이러한 결과는 본 발명의 생성물의 염증 방지 및(또는) 알레르기 방지 활성을 설명한다. 따라서, 본 발명의 생성물은 알레르기성 병의 상태, 구체적으로 천식 및 아토피성 피부염; 염증성 병의 상태, 구체적으로 기관지에 영향을 주는 것 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 염증성 장 질환(출혈성 직장염 및 크론씨 병); 존재하는 경우, 지기 면역 성분을 포함하는 것의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.

#### 약제학적 제형물

본 발명의 생성물은 치료될 질환의 성질 및 정도에 적합한 조성물의 형태로 투여된다. 사람에 있어 일일 적량은 일반적으로 1회 또는 수회 복용할 수 있는 2 mg 내지 1 g의 생성물이다. 조성물은, 예를 들면, 정제, 당의제, 캡슐, 구강세척제, 에어로졸, 흡입용 분말, 좌약, 겔 또는 혼탁액과 같은 투여 경로에 상용할 수 있는 형태로 제조된다. 이러한 조성물은 당분야의 숙련자에게 익숙한 방법에 의해 제조되고, 0.5 내지 60 중량%의 활성 성분(화학식 1의 화합물) 및 40 내지 99.5 중량%의 적합한, 활성 성분 및 조성물의 유형 형태로 상용할 수 있는 약제학적 비히클을 포함한다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 정제의 제조를 다음의 예로 나타낸다:

화학식(1)의 활성 물질 1 내지 75 mg

락토오스 124 내지 74 mg

미세결정상 셀룰로오스 36 내지 60 mg

폴리비닐피롤리돈 6 mg

나트륨 카르복실메틸 스타치 8 mg

마그네슘 스테아레이트 1 mg

활성 물질, 락토오스, 미세결정상 셀룰로오스 및 카르복실 스타치를 혼합하였다. 적합한 농도의 폴리비닐피롤리돈의 수용액 또는 알코올 용액을 사용하여 적시고 과립화하였다. 과립을 건조시키고 치수로 제

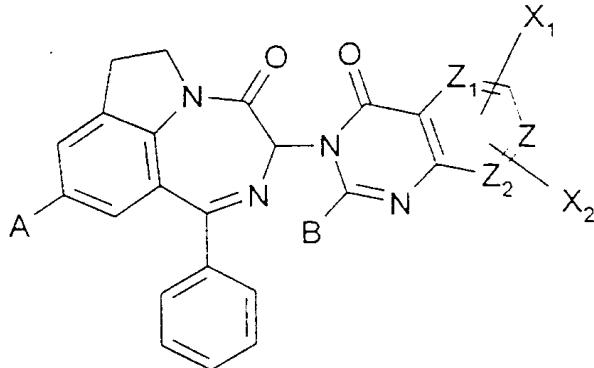
조하였다. 마그네슘 스테아레이트를 균질하게 혼합시켰다. 정제 당 200 mg의 기준으로 정제화하였다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 화학식(1)의 디아제피노인돌론, 특히 그의 배열이 [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 고리계의 3번 탄소에 의해 결정되는 화합물의 라세미형 및 각 이성체, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르, 아미드 및 그의 약물전구체.

<화학식 1>

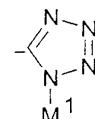


상기 식에서,

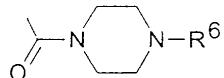
A는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, OR<sup>1</sup>, 히드록시, 니트로, 시아노, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup> 또는 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 시클로프로필, 시클로프로필메틸이거나, 그들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 형성된 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>는 4 내지 5개의 탄소를 갖는 고리를 나타냄)이고;

B는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>OM, -CH<sub>2</sub>OC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>(CO)<sub>b</sub>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>C(=O)OM(여기서, Y<sup>1</sup>은 -(5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>(5는 -NH 또는 0임) 또는 -NHCHR<sup>A</sup>-C(=O)-이고, Y<sup>2</sup>는 수소, 히드록시, -OCH<sub>3</sub> 또는 4-모르폴리닐이고, M은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, a는 1 또는 2, b는 0 또는 1, c는 0, 1 또는 2임)이고;

Z가 CH일 때 Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 CH 또는 N이거나, Z가 N일 때 Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 모두 CH이고;



X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>3</sup>, 할로겐, 시아노, -C(=O)R<sup>3</sup>, -C(=O)OR<sup>3</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는



이고;

R<sup>3</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 벤질, 펜에틸 또는 -Q<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>R<sup>A</sup>-C(=O)OM<sup>1</sup> 또는 -Q<sup>3</sup>-Q<sup>4</sup>이고;

R<sup>6</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 -Q<sup>3</sup>-Q<sup>5</sup>이고;

R<sup>A</sup>는 그가 결합된 탄소 원자가 S 또는 R 배열을 갖는 천연 α-아미노산의 잔기이고;

Q<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHOH)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-이고;

Q<sup>2</sup>는 히드록시, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 4-모르폴리닐이고;

Q<sup>3</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고;

Q<sup>4</sup>는 -NHR<sup>1</sup>, -NM<sup>1</sup>M<sup>2</sup> 또는 4-모르풀리닐이고;

Q<sup>5</sup>는 -M<sup>1</sup> 또는 -OM<sup>1</sup>이고;

$M^1$  및  $M^2$ 는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이며, m이 0이 아닌 경우, p는 0이 아니다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, [1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 고리계의 3번 탄소가 S 배열을 갖는 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A가 수소, 메틸, 히드록시, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 1-피롤리디닐이고;

B가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> 이고;

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>가 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, -CH<sub>2</sub>OH, F, Cl, Br, -C(=O)OR<sup>3</sup> 또는 C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(여기서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 제1항에 정의한 바와 같음)인 화합물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 -CH<sub>3</sub> 또는 -NH<sub>2</sub>이고;

B가 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 인 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>가 CH이고;

X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub>가 퀴나졸린 고리계의 5번 위치에서 메틸, F, Cl 또는 Br인 화합물.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

Z, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>가 CH이고;

A가 -NH<sub>2</sub>이고;

X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub>가 퀴나졸린 고리계의 7번 위치에서 -C(0)OR<sup>3</sup> 또는 -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(여기서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 제1항에 정의한 바와 같음)인 화합물.

### 청구항 7

(3S) 3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-메톡시-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

2-메틸-3-(9-메톡시-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 메틸 에스테르; 또는

2-메틸-3-(9-메톡시-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산인 화합물.

### 청구항 8

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 메틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

D-글루카민 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산염;

(3R) 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

(3S) 2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-모르풀린-4-일-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-아세톡시-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-메톡시-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-히드록시-에틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산 1-(2S)-글리세롤 에스테르; 또는

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실산 2-히드록시-3-모르풀린-4-일-프로필 에스테르인 화합물.

## 청구항 9

9-메틸-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 9-메틸-3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 9-메틸-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

(3S) 9-메틸-3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

3-(5-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

3-(7-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

3-(6-메톡시-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

3-(6-브로모-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

3-(5-히드록시메틸-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-5-카르복실산 t-부틸 에스테르;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-5-카르복실산;

3-(7-히드록시메틸-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

(3S) 3-(5-플루오로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;;

3-(5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;; 또는

(9-메틸-3-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디하이드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온인 화합물.

## 청구항 10

3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-카르복실산 에틸 에스테르;

5-클로로-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-카르복실산 에틸 에스테르;

3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일)-아세트산 에틸 에스테르;

아세트산3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라하이드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-

3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸 에스테르;

9-메틸-3-(2-메틸옥시메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-메틸-3-(2-히드록시메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

석신산 모노-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸] 에스테르;

[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산 모노-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸] 에스테르;

N-(2-모르폴리노-4-일-에틸)-석신남산 3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸 에스테르;

석신산3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일메틸 에스테르 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르; 또는

3-[3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-2-일]-프로파노산 에틸 에스테르인 화합물.

## 청구항 11

(3S) 3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-1-온;

3-(2-메틸-4-옥소-4H-프테리딘-3-일)-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온; 또는

9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온인 화합물.

## 청구항 12

3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,7-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(2,6,8-트리메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(8-브로모-2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

(3S) 3-(2-메틸-4-옥소-4H-피리도[3,4-d]피리미딘-3-일)-9-니트로-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온; 또는

5-클로로-2-메틸-3-(9-니트로-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린인 화합물.

## 청구항 13

(3S) 9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

3-(9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 이성체;

3-(9-아미노-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산;

9-아미노-3-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]

hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,6-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,8-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

9-아미노-3-(2,6,8-트리메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온; 또는

9-아미노-3-(5-클로로-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온인 화합물.

#### 청구항 14

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복사미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보니트릴;

9-메틸-3-[2-메틸-4-옥소-7-(1H-테트라졸-5-일)-4H-1-퀴나졸린-3-일]-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-N-메틸카르복사미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드;

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산(3-(모르풀린-4-일-프로필)-아미드);

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-(2-아미노)-에틸카르복사미드 및 그의 염산염;

3-{7-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일]-9-메틸-1-페닐-6,7-디히드로-3H-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-4-온 및 그의 염산염};

(28) 6-t-부톡시카르보닐아미노-2-[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산(2-모르풀린-4-일-프로필)-아미노]-헥사노산 메틸 에스테르; 또는

(2S) 6-아미노-2-[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보닐]-아미노]-헥사노산 메틸 에스테르인 화합물.

#### 청구항 15

2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 펜타플루오로페닐 에스테르;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)티로신;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)알라닌;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)페닐알라닌;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)글리신;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)류신;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)아스파르트산;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)글루탐산;

N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르복실-)라이신;

2{[2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로-퀴나졸린-7-카르보닐]-아미노}-3-페닐-(L)-프로피온산 에틸 에스테르; 또는

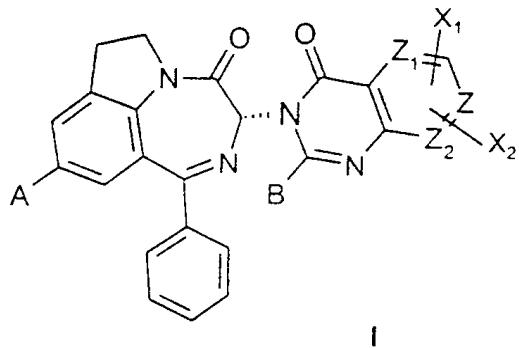
N-(2-메틸-3-(9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제피노[6,7,1-hi]인돌-3-일)-4-옥소-

3,4-디하이드로-퀴나졸린-7-카르복실-)–프롤린인 화합물.

### 청구항 16

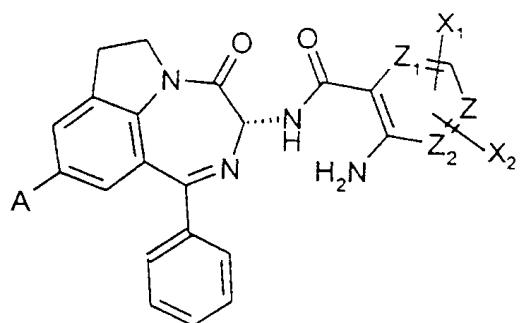
i) 광학적으로 활성인 화합물(1a)를 제조하기 위하여, 아민(4d)를 오르쏘-에스테르 B-C(OMe)<sub>3</sub>와 반응시켜 이민 유도체(5d)를 얻고, 이 중간체를 산 촉매와 함께 중성 용매에서 고리화하여 광학적으로 활성인 화합물(1)을 제조하거나;

#### 화학식 1a

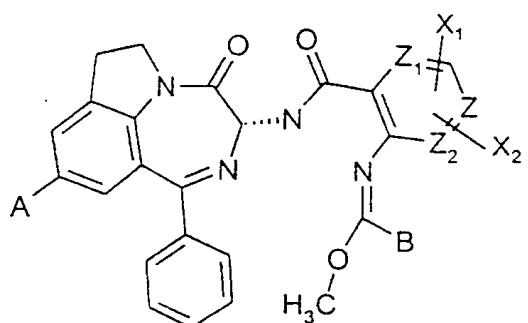


I

#### 화학식 4d



#### 화학식 5d

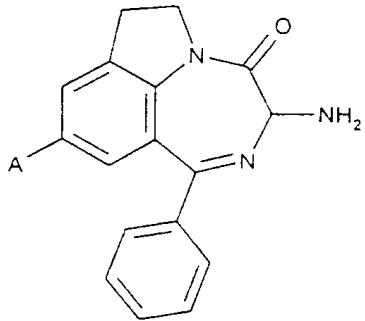


ii) A 및 Z는 (1)에서 정의된 바와 같고, B는 카르복실산 관능기를 포함하는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같고, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 반응성 히드록실 관능기를 갖는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같은 화합물(1)을 제조하기 위하여, 화학식(2)의 아미노디아제피노인돌론 중간체와 화학식(3a)의 방향족 2-아미도산 또는 화학식(3b)의 4-옥소-4H-옥사진 또는 95 내지 5 중량%의 중간체(3a)와 5 내지 95 중량%의 중간체(3b)를 포함하는 혼합물(여기서, 두 중간체에서 동일한 B, Z, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 상기 정의된 의미와 같음)을 반응시키거나,

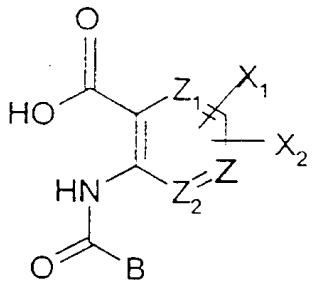
중간체(3a)와 중간체(3b)는 단리되거나, 그렇지 않다면 N-아실화에 의해 그들의 제조 후, 적합한 시점에서 1,1,1-트리메톡시에탄 또는 반응물 (B-CO)<sub>n</sub>W(여기서, B는 카르복실산 관능기를 함유하는 것을 제외하고

(1)에서 정의된 바와 같고, n이 1일 때 W는 할로겐, 특히 염소 또는 브롬이거나, n이 2일 때 W는 별법으로 산소임) 또는 최종적으로 화학식(3c)의 이민으로 고리화하고, 얻은 중간체를 고리화하거나;

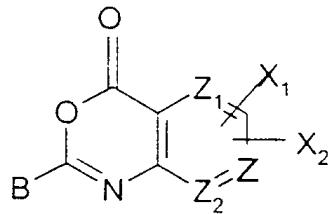
<화학식 2>



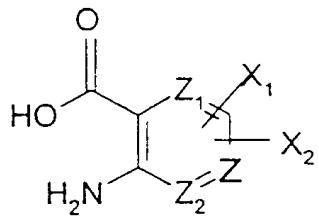
<화학식 3a>



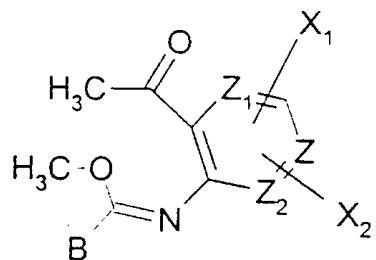
<화학식 3b>



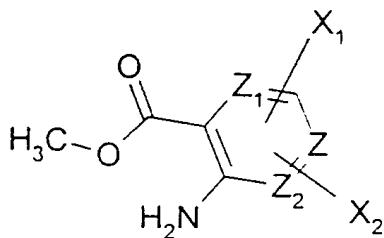
<화학식 3>



*화학식 3c*



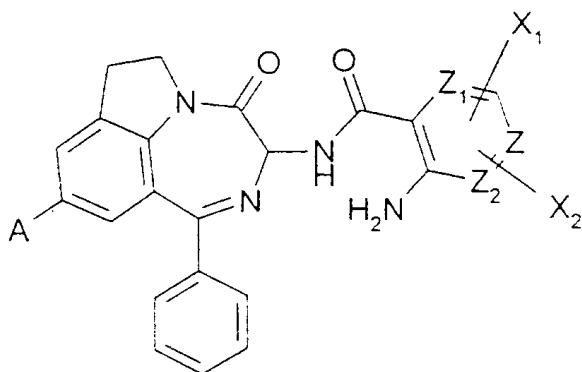
## 화학식 4c



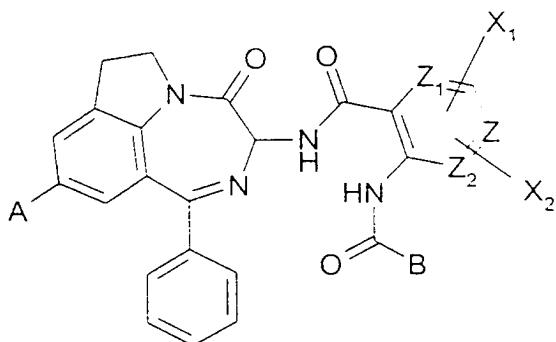
(상기식에서, A는 (1)에서 정의된 바와 같고, B, Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 상기 정의된 바와 같으며, 상기 이민(3c)는 화학식(4c)의 방향족 아민과 1,1,1-트리메톡시-알칸의 축합에 의해 얻어짐)

iii) B 및 Z는 (1)에서 정의된 바와 같고, A는 아미노를 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같고, X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub>는 반응성 히드록실 관능기를 함유하는 것을 제외하고 (1)에서 정의된 바와 같은 화합물(1)을 제조하기 위하여, 화학식 (4)의 디아제피노인돌론의 중간체를 상기 정의된 반응물 (B-CO)<sub>n</sub>W(여기서, B는 상기 정의된 바와 같음)로 N-아실화시켜, 고리화되어 디아제피노인돌론(1)이 되는 화학식(5)의 중간체를 얻거나;

<화학식 4>



<화학식 5>



(상기식에서, A, Z, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 상기 정의된 바와 같음)

iv) A가 아미노이고 B, Z, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 (1)에서 정의된 바와 같은 화합물(1)을 제조하기 위하여, A가 니트로인 화합물(1)을 나트륨 솔파이드 또는 염화 금속, 특히 염화 주석으로 환원시키거나;

v) A 및 Z가 (1)에서 정의된 바와 같고 B 및(또는) X<sub>1</sub> 및(또는) X<sub>2</sub>는 기능화되는 화합물(1)을 제조하기 위하여, 아미드(-CO-N<) 또는 에스테르(-CO-O- 또는 -O-CO-) 관능기로 이루어진 화합물(1)을 산 또는 알칼리성 매질에서 가수분해하여 상응하는 산 또는 알코올 화합물(1)을 얻거나, 산(-CO-OH) 또는 에스테르(-CO-O-) 관능기로 이루어진 화합물(1)을 칙물 금속 수소화물 또는 유기금속 수소화물로 환원시켜 상응하는 알코올 화합물(1)을 얻거나, 금속 수소화물의 존재하에 에테르, 특히 벤질 에테르(-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 관능기를 함유하는 화합물(1)의 수소첨가분해반응을 수행하여 상기 알코올의 화합물(1) 에스테르를 얻거나, 산(-CO-OH) 또는 에스테르(-CO-O-) 관능기로 이루어진 화합물(1)을 암모니아 또는 1급 또는 2급 아민으로 아민화하여 상응하는 1급, 2급 또는 3급 아미드 화합물(1)을 얻는 것으로 구성되는 제1항에 따른 화합물(1)의 제조 방법.

**청구항 17**

포스포디에스테라제 4 억제제를 필요로 하는 환자를 경구 투여를 포함하여 치료하기에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 환자가 천식, 아토피성 피부염 또는 류마티스성 관절염을 앓는 경우인 용도.

**청구항 19**

제17항에 있어서, 환자가 염증성 장질환, 궤양성 대장염 또는 크론씨 병을 앓는 경우인 용도.

**청구항 20**

제17항에 있어서, 환자가 1차 또는 2차 폐고혈압을 앓는 경우인 용도.

**청구항 21**

제17항에 있어서, 환자가 면역성 또는 염증성 간 손상에 따른 간 이상을 앓는 경우인 용도.

**청구항 22**

제17항에 있어서, 환자가 뼈손실, 특히 골다공증, 골연화증을 앓는 경우인 용도.

**청구항 23**

제17항에 있어서, 환자가 패혈증성 쇼크를 앓는 경우인 용도.

**청구항 24**

제17항에 있어서, 환자가 다중 경화증을 앓는 경우인 용도.

**청구항 25**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물의 치료 유효량을 함유하는 약제.