



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

(11) 공개번호 10-2010-0083819  
 (43) 공개일자 2010년07월22일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>C07D 243/18</i> (2006.01) <i>C07D 243/14</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/395</i> (2006.01) <i>A61P 17/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7010420</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월06일<br/>             심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년05월12일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/082629</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/061916<br/>             국제공개일자 2009년05월14일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             60/985,898 2007년11월06일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>             더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 미시간<br/>             미국 미시간주 48104-2592 앤 아버 세컨드 플로어<br/>             에스. 유니버시티 애비뉴 1214 오피스 오브 테크<br/>             놀로지 트랜스퍼</p> <p>(72) 발명자<br/>             글릭, 게리, 디.<br/>             미국 앰아이 48103, 앤 아버, 스노우베리 릿지 로<br/>             드 1663</p> <p>(74) 대리인<br/>             손민</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 39 항

**(54) 피부 병태의 치료에 유용한 벤조디아제피논 화합물**

**(57) 요약**

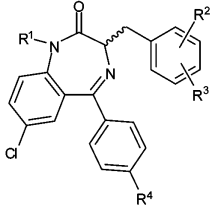
본 발명은 벤조디아제피논 화합물의 패밀리 및 그의 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 벤조디아제피논을 함유함으로써, 소정의 피부 병태, 예를 들면 아토피성 피부염, 주사(rosacea), 또는 건선을 치료하는 방법 및 케라티노사이트 세포를 벤조디아제피논에 노출시킴으로써 케라티노사이트 세포의 증식을 감소시키는 방법을 제공한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

[화학식 I]



그의 염, 에스테르 및 전구약물을 포함하며, 여기서

R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

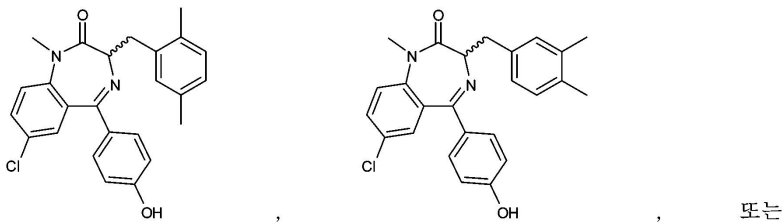
R<sup>2</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

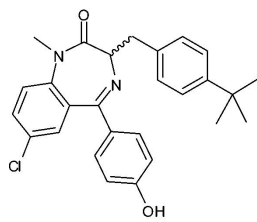
R<sup>4</sup>는 하이드록실 또는 플루오로이고;

화학식 I로 표시되는 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이며;

단, 상기 화합물은



또는



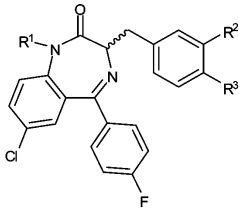
이 아님.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>는 플루오로인 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:

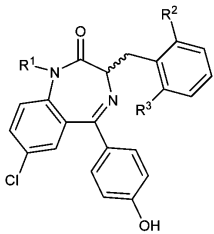


**청구항 4**

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>는 하이드록실인 화합물.

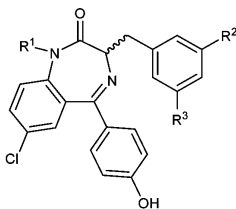
**청구항 5**

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



**청구항 6**

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬인 화합물.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸인 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 에틸인 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이소프로필인 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 H이고, R<sup>3</sup>은 이소프로필인 화합물.

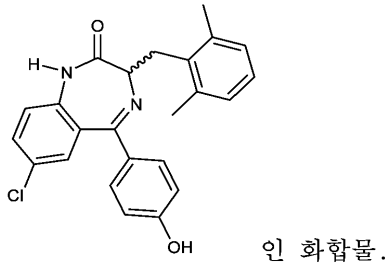




[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온; 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

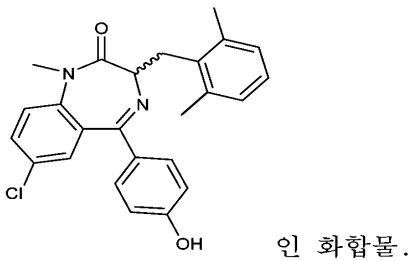
**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 화합물은



**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 화합물은



**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 또는 콜 타르를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 스테로이드는 트리암시놀론 아세토니드 또는 베타메타손 디프로피오네이트이고; 상기 비타민 D 유사체는 칼시포트리엔이고; 상기 각질용해제는 안트라린이고; 상기 국소 레티노이드는 트레티노인 또는 타자로텐이고; 상기 칼시네우린 억제제는 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 아스코마이신, 또는 ISA247인 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 스테로이드를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 20**

피부 병태의 치료를 필요로 하는 대상에게 피부 병태의 증상을 개선하기 위해서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 피부 병태의 치료 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 피부 병태는 표피 과형성과 관련된 방법.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 상기 피부 병태는 아토피 피부염, 주사 또는 건선인 방법.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 상기 피부 병태는 건선인 방법.

**청구항 24**

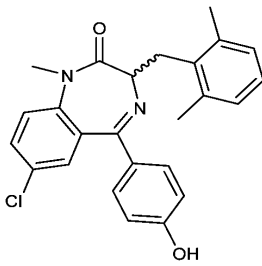
제20항에 있어서, 상기 화합물은 제5항 또는 제6항의 화합물인 방법.

**청구항 25**

제20항에 있어서, 상기 화합물은 제12항의 화합물인 방법.

**청구항 26**

제20항에 있어서, 상기 화합물은



인 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 피부 병태는 건선인 방법.

**청구항 28**

표피 과형성의 치료를 필요로 하는 대상에게 표피 과형성의 증상을 개선하기 위해서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 표피 과형성의 치료 방법.

**청구항 29**

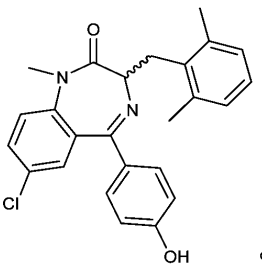
제28항에 있어서, 상기 화합물은 제5항 또는 제6항의 화합물인 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 상기 화합물은 제12항의 화합물인 방법.

**청구항 31**

제28항에 있어서, 상기 화합물은



인 방법.

**청구항 32**

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 사람인 방법.

**청구항 33**

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에게 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D, 비타민 D 유사

체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 및 콜 타르로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 스테로이드는 트리암시놀론 아세토니드 또는 베타메타손 디프로피오네이트이고; 상기 비타민 D 유사체는 칼시포트리엔이고; 상기 각질용해제는 안트라린이고; 상기 국소 레티노이드는 트레티노인 또는 타자로텐이고; 상기 칼시네우린 억제제는 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 아스코마이신, 또는 ISA247인 방법.

**청구항 35**

제33항에 있어서, 상기 치료제는 스테로이드인 방법.

**청구항 36**

케라티노사이트 세포를 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물에 노출시키는 것을 포함하는, 케라티노사이트 세포의 증식을 감소시키는 방법.

**청구항 37**

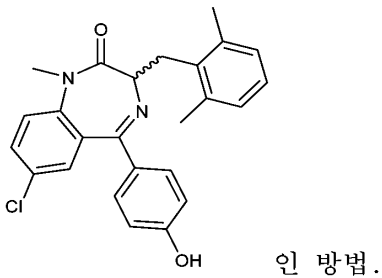
제36항에 있어서, 상기 화합물은 제5항 또는 제6항의 화합물인 방법.

**청구항 38**

제36항에 있어서, 상기 화합물은 제12항의 화합물인 방법.

**청구항 39**

제36항에 있어서, 상기 화합물은



**명세서**

**기술분야**

- [0001] 관련 출원과의 상호참조
- [0002] 본 출원은 2007년 11월 6일자로 출원된 미국 가특허 출원 일련번호 제60/985,898호에 대한 우선권의 이득을 주장하며, 이의 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0003] 연방정부 지원 연구 또는 개발에 관한 진술
- [0004] 본 발명은 미국 보건부(U.S. Department of Health & Human Services)에 의해 승인받은 승인 번호 AI47450 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대해 일정 권리를 갖는다.
- [0005] 기술분야
- [0006] 본 발명은 일반적으로 이상 피부 병태를 치료하는 데 유용한 약제학적 화합물의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 벤조디아제피논 화합물 및 표피 과형성, 예를 들면 건선과 관련된 피부 병태를 치료하는 데 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.



**배경 기술**

- [0007] 전세계적으로 수백만의 사람들이 이상 피부 병태로 고통받고 있다. 피부 병태를 앓고 있는 환자들은 흔히 그러한 병태로 인한 통증 및/또는 불편함을 경험한다. 일부 환자들의 경우, 통증 또는 불편함이 매우 심각할 수 있다. 환자들이 수면을 취하고/하거나, 일상 업무를 수행하고/하거나, 특정 스포츠에 참가하는 능력이 일부 피부 병태에 의해 영향을 받을 수 있다. 가벼운 신체적 질병에 더하여, 피부 병태는 환자들의 정신적인 웰빙에 해로운 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 일부 피부 병태는 환자의 피부에 보기 흉한 부스럼(sore)을 유발하고, 이로 인해 일부 환자는 사회적 상호작용을 피하게 되고/피하거나 정서적으로 우울하게 된다. 주사(rosacea)는 그러한 병태의 하나로, 이는 흔히 안면 적변(red discoloration) 및 보기 흉한 좌창양 여드름(acne-like pimple)을 유발하기 때문에 정신적인 영향을 미칠 수 있다.
- [0008] 다수의 피부 병태의 한 특징이 표피 과형성이다. 표피 과형성은 표피 조직 내의 정상 배열에 있는 정상 세포의 수의 비정상적인 증가이다. 케라티노사이트 세포의 과도한 성장이 일반적으로 표피 과형성과 관련되어 있음이 연구에 의해 입증되어 왔다. 표피 과형성은 복합 다세포 염증을 수반하는 것으로 상정된다. 그러나, 피부에 대한 올-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid(RA)) 또는 그의 전구체, 올-트랜스 레티놀(all-trans retinol(ROL))의 국소 치료제 또한 표피 과형성을 초래한다. 예를 들어, 문헌[Varani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol., 117: 1335-1341]을 참조한다.
- [0009] 표피 과형성과 관련된 대표적인 피부 병태에는 건선 및 아토피 피부염이 포함된다. 예를 들어, 문헌[Krueger GC, et al., (1984) J. Am. Acad. Dermatol. 11 : 937-947; Fry L. (1988). Brit. J. Dermatol. 119:445-461]을 참조한다.
- [0010] 건선은 일반 인구의 약 2%에 이환된 만성 염증성 과증식성 피부 병태이다. 약 150,000건의 새로운 건선 사례 및 약 400건의 건선으로 인한 사망이 매년 보고되고 있다. 문헌[Stern, R. S. (1995) Dermatol. Clin. 13:717-722]을 참조한다. 건선의 전형적인 증상에는 피부 병변, 발적, 염증이거나, 또는 건조함, 붉음, 은백색의 인설로 덮임, 갈라짐 및/또는 통증이 일어나게 되는 피부의 반(patch)이 포함된다. 추가의 증상으로 관절 통증 또는 동통이 포함되지만, 이들 증상은 전형적으로 건선성 관절염과 관련되어 있다. 건선은 피부의 모든 부분을 이환시킬 수 있지만, 보다 일반적으로는 몸통, 두피, 팔꿈치, 무릎의 피부 상에서 또는 손톱 또는 발톱에서 관찰될 수 있다. 건선의 증상은 창상, 화상, 벌레 물림 또는 기타 피부 손상에 따라 악화될 수 있다. 건선의 증상은 또한 결핍된 면역 시스템을 갖는 환자, 예를 들면 AIDS로 고통받고 있거나 암 화학요법을 받고 있는 환자에서 더욱 심각해질 수 있다.
- [0011] 건선에는 몇 가지 유형이 있다. 가장 일반적인 건선의 유형은 만성 플라크 증후군(chronic plaque syndrome)이다. 이러한 유형의 건선은 병태의 과정 동안 진정 및 재발의 기간으로 이루어진다. 치료되지 않은 상태로 방치될 경우, 플라크 건선은 더욱 심각한 병태, 예를 들면, 농포성 건선 또는 홍피성 건선으로 진행될 수 있다. 농포성 건선의 경우, 피부 상의 붉은색 부위는 농을 가진 수포를 포함한다. 홍피성 건선은 붉고 인설이 생긴 큰 피부반을 특징으로 한다. 홍피성 건선을 앓고 있는 환자들은 흔히 이환된 피부반이 가렵고/가렵거나 통증이 있다고 호소한다. 역위 건선은 피부의 매끈한 염증 부위를 특징으로 하며, 이는 전형적으로 피부 주름에 나타난다. 적상 건선은 피부 상에 다수의 눈물방울 모양의 반점(spot)으로 나타나며, 흔히 연쇄구균성 인후 감염과 관련되어 있다. 손발톱 건선은 손톱 및 발톱의 변화를 특징으로 한다. 이러한 형태의 건선은 흔히 손발톱 아래의 변색 또는 손발톱 아래의 피부의 비후화를 수반한다.
- [0012] 현재의 건선 치료 방법은 다수의 문제점을 안고 있다. 예를 들어, 현재 시판되는 국소 항-건선제의 대부분은 피부를 자극하며, 연장된 지속기간 동안 사용될 수 없고/없거나, 치료가 갑자기 종료될 경우 건선 병태의 침윤성 재발(aggressive recurrence)로 이어질 수 있다. 항-염증제는 소정의 증상을 경감시킬 수는 있더라도, 기저 질환을 치유하지는 못한다. 현재의 다른 치료 선택지인 광화학요법은 편평-세포 및 흑색종 피부 암으로 이어질 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0013] 따라서, 피부 병태, 예를 들면 건선의 치료에 효과적인 새로운 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다.

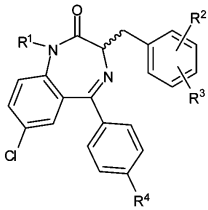
**과제의 해결 수단**

[0014] 발명의 요약

[0015] 본 발명은 벤조디아제피논 화합물, 벤조디아제피논 화합물을 사용하여 각종 병태를 치료하는 방법, 및 벤조디아제피논 화합물을 사용하여 케라티노사이트 세포의 증식을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0016] 일 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 제공하며, 그의 염 에스테르 및 전구약물을 포함한다.:

[0017] [화학식 I]



[0018]

[0019] 여기서

[0020] R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

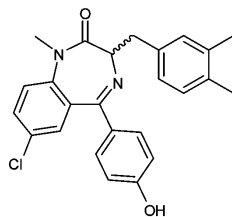
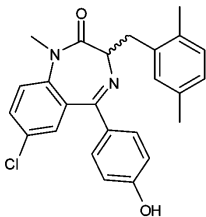
[0021] R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0022] R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

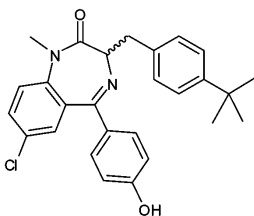
[0023] R<sup>4</sup>는 하이드록실 또는 플루오로이고;

[0024] 화학식 I로 표시되는 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이며;

[0025] 단, 상기 화합물은



, 또는



[0026]

[0027] 이 아니다.

[0028] 화학식 I에 의해 포함되는 화합물들의 패밀리가 본 명세서에 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 또는 콜 타르를 추가로 포함한다.

[0029] 다른 태양에서, 본 발명은 피부 병태의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 피부 병태의 치료를 필요로 하는 대상에게 병태의 증상을 개선하기 위해서 본 명세서에 개시된 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특히 표피 과형성과 관련된 각종 피부 병태가 치료될 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 피부 병태는 아토피 피부염, 주사, 또는 건선이다.

[0030] 다른 태양에서, 본 발명은 표피 과형성의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 표피 과형성의 치료를 필요로 하는 대상에게 표피 과형성의 증상을 개선하기 위해서 본 명세서에 개시된 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

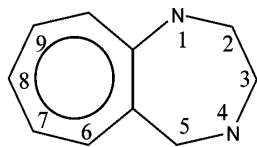
[0031] 소정의 실시 형태에서, 본 발명은 조합치료 요법을 제공한다. 예를 들어, 소정의 실시 형태에서, 전술된 방법들 중 하나는 대상에게 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 및 콜 타르로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 각종 상이한 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제 및 콜 타르가 본 발명에 적합하다. 소정의 실시 형태에서, 스테로이드는 국소 코르티코스테로이드이다. 소정의 실시 형태에서, 국소 코르티코스테로이드는 트리암시놀론 아세토니드 또는 베타메타손 디프로피오네이트이고; 비타민 D 유사체는 칼시포트리엔이고; 각질용해제는 안트라린이고; 국소 레티노이드는 트레티노인 또는 타자로텐이고; 칼시네우린 억제제는 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 아스코마이신, 또는 ISA247이다.

[0032] 다른 태양에서, 본 발명은 케라티노사이트 세포의 증식을 감소시키는 방법을 제공한다. 이 방법은 케라티노사이트 세포를 본 명세서에 개시된 화학식 I의 화합물에 노출시키는 것을 포함한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0033] 정의: 본 발명에 대한 이해를 용이하게 하기 위해서, 하기의 용어는 이하에 정의된 의미를 갖는다.

[0034] 용어 "벤조디아제핀"은 페닐 환에 융합된 7원 비-방향족 헤테로사이클릭 환을 말하며, 여기서 7원 환은 헤테로사이클릭 환의 일부로서 2개의 질소 원자를 갖는다. 2개의 질소 원자는 하기의 일반 구조식에 나타난 바와 같이, 1 및 4 위치에 있다.



[0035] 벤조디아제핀은 1개의 케토 기(전형적으로는 2-위치에서), 또는 2개의 케토 기(각각 하나씩 2- 및 5-위치에서)로 치환될 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 벤조디아제핀 화합물은 7원 비-방향족 헤테로사이클릭 환에 있는 각종 치환기들을 포함한다.

[0037] 용어 "알킬"은 당해 기술분야에서 인식되어 있으며, 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 사이클로알킬 기, 알킬 치환된 사이클로알킬 기, 및 사이클로알킬 치환된 알킬 기를 포함한 포화 지방족 기를 포함한다. 대표적인 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로프로필메틸이 포함된다.

[0038] 용어 "하이드록실"은 -OH를 의미한다. 예를 들어, 하이드록실 기로 치환된 펜탄은 화학식  $CH_3(CH_2)_3CH_2OH$ 를 갖는다.

[0039] 용어 "약제학적 조성물"은 활성제와, 당해 조성물을 생체내 또는 생체외에서의 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게 하는 불활성 또는 활성의 담체의 조합을 말한다.

[0040] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 표준 약제학적 담체, 예를 들면 인산염 완충된 식염수 용액, 물, 에멀전(예컨대, o/w(수중유) 또는 w/o(유중수) 에멀전), 및 각종 유형의 습윤제를 말한다. 조성물은 또한 안정제 및 방부제를 포함할 수 있다. 담체, 안정제 및 보조제의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]을 참조한다.

[0041] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 염(예컨대, 산 또는 염기)을 말하며, 이는 대상에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사 산물 또는 잔기를 제공할 수

있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 산의 예에는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 때때로 그 자체로 약제학적으로 허용되지 않는 옥살산과 같은 다른 산이 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 획득하는 데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 염기의 예에는 알칼리 금속(예컨대, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속(예컨대, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식  $NW_4^+$  (여기서, W는  $C_{1-4}$  알킬 임)의 화합물 등이 포함된다. 염의 예에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비셀페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미셀페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 팩티네이트, 퍼셀페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 염의 다른 예에는 적합한 양이온, 예를 들면  $Na^+$ ,  $NH_4^+$ , 및  $NW_4^+$  (여기서, W는  $C_{1-4}$  알킬 기임) 등과 화합화된 본 발명의 화합물의 음이온이 포함된다.

- [0042] 치료 용도에 있어서, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 것으로서 고려된다. 그러나, 비-약제학적으로 허용되는 산과 염기의 염 또한, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 있어서 그 사용을 찾을 수 있다.
- [0043] 본 발명의 일부 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함함이 주지되어야 할 것이다. 그러한 비대칭으로부터 발생하는 이성체들(예컨대, 모든 광학 이성체(enantiomer) 및 부분입체 이성체)은 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 범주 내에 포함됨이 이해되어야 한다. 그러한 이성체들은 고전적 분리 기술에 의해 그리고 화학양론적으로 제어된 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 획득될 수 있다. 더욱이, 본 출원에 논의된 구조 및 다른 화합물 및 부분(moiety)은 또한 그의 모든 호변체를 포함한다. 알켄은, 필요에 따라, E- 또는 Z-기하배치를 포함할 수 있다.
- [0044] 용어 오르토, 메타 및 파라는 당해 기술분야에 인식되어 있으며, 각각 1,2-, 1,3- 및 1,4-이치환된(disubstituted) 벤젠을 말한다. 예를 들어, 명칭 1,2-디메틸벤젠 및 오르토-디메틸벤젠은 동의어이다.
- [0045] 일반적인 문제로서, 백분율을 명시하고 있는 조성물은 달리 지정되지 않는 한 중량 기준이다. 또한, 변수에 정의가 수반되지 않을 경우에는, 당해 변수의 이전 정의가 지배한다.
- [0046] 용어 "과형성"은 구조 또는 기능에 있어서 상당한 변경 없이 조직 또는 기관 내의 세포수의 증가를 수반하는 세포 증식의 형태를 말한다. 병리학적으로, 과형성은 정상 세포 성장의 통상의 제한에 의해 지배되지 않는 세포의 증식을 수반한다. 과형성은 과형성성 세포 또는 암 세포에서 나타날 수 있으며, 이러한 세포에는 종양 세포, 신생 세포, 악성 세포, 및 전이 세포가 포함된다.
- [0047] 용어 "표피 과형성"은 표피 조직 내의 정상 배열에 있는 정상 세포의 수의 비정상적인 증식 또는 증가를 말한다. 표피 과형성은 다수의 피부 병태-건선이 포함되지만 이로 한정되지 않음 -의 특징이다.
- [0048] 용어 "케라티노사이트"는 표피의 각질화된 층의 피부 세포를 말한다.
- [0049] 용어 "섬유모세포"는 섬유원성 프로콜라겐, 피브로넥틴 및 콜라게나제를 분비하는 결합 조직의 중배엽에서 유래된 정주 세포를 말한다.
- [0050] 용어 "EC<sub>50</sub>"은 당해 기술분야에서 인식되어 있으며, 화합물의 최대 효과의 50%가 관찰되는 화합물의 농도를 말한다.
- [0051] 용어 "대상"은 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 말한다. 그러한 유기체는 바람직하게는 포유류(예컨대, 쥐, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)를 포함하며, 가장 바람직하게는 사람을 포함한다.
- [0052] 용어 "유효량"은 유익하거나 원하는 결과를 달성하기에 충분한 화합물(예컨대, 벤조디아제피논 화합물)의 양을 말한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투약으로 투여될 수 있으며, 특정 제형 또는 투여 경로에 제한

되지 않거나 제한되는 것으로 의도된다.

[0053] 용어 "2차 약제(second agent)"는 본 발명에 따른 벤조디아제피논 화합물 이외의 치료제를 말한다. 소정의 예에서, 2차 약제는 항-증식제이다.

[0054] 용어 "공동-투여(co-administration)"는 대상에의 적어도 둘의 약제(들)(예컨대, 본 발명의 화합물) 또는 치료제의 투여를 말한다. 일부 실시 형태에서, 둘 이상의 약제/치료제의 공동-투여는 동시발생적이다. 다른 실시 형태에서는, 1차 약제/치료제가 2차 약제/치료제 전에 투여된다. 당업자는 사용되는 각종 약제/치료제의 제형 및/또는 투여 경로가 다양할 수 있음을 이해한다. 공동-투여를 위한 적절한 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 약제/치료제가 공동투여될 경우, 각각의 약제/치료제는 그들의 단독 투여일 경우에 적절한 것보다 더 낮은 투여량으로 투여된다. 따라서, 공동-투여는 약제/치료제의 공동-투여가 공지된 잠재적으로 유해한(예컨대, 독성인) 약제(들)의 필요 투여량을 낮추는 실시 형태에서 특히 바람직하다.

[0055] 용어 "조합치료 요법"은 발명의 벤조디아제피논 화합물 및 적어도 2차 약제의 투여를, 이들 치료제의 공동-작용으로부터 유익한 효과를 제공하도록 의도된 특정 치료 처방계획의 일부로서 포함한다. 조합의 유익한 효과에는 치료제들의 조합으로부터 기인되는 약동학적 또는 약력학적 공동-작용이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이들 치료제의 조합 투여는 전형적으로 한정된 시간(통상 선택되는 조합에 따라 수 분, 수 시간, 수 일 또는 수 주)에 걸쳐 수행된다. "조합치료 요법"은 일반적이지는 않지만, 개별 단독요법 처방계획들의 일부로서 이들 치료제 중 둘 이상- 이는 부수적으로 그리고 임의대로 본 발명의 조합이 된다 -의 투여를 포함하는 것으로 의도될 수 있다. "조합 치료"는 이들 치료제의 순차적 방법에서의 투여- 즉, 이 방식에서는 각 치료제가 상이한 시간에 투여된다 -뿐만 아니라, 이들 치료제, 또는 이들 치료제 중 적어도 둘의 실질적으로 동시적인 방법에서의 투여를 포함하는 것으로 의도된다. 실질적으로 동시적인 투여는, 예를 들어 대상에게 각각의 치료제의 고정비를 갖는 단일 캡슐제를 투여하거나, 치료제 각각에 대한 단일 캡슐제들을 다회로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 투여 또는 실질적으로 동시적인 투여는 임의의 적절한 경로- 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하지만 이로 한정되지 않음 -에 의해 달성될 수 있다. 이들 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 1차 치료제는 정맥내 주사로 투여될 수 있으며, 한편 조합의 나머지 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제는 경구 투여될 수 있거나, 모든 치료제는 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 이들 치료제가 투여되는 순서는 그다지 중요하지 않다. "조합치료 요법"은 또한 다른 생물학적으로 활성인 성분들 및 비-약물 요법(예컨대, 수술 또는 방사선 치료)과의 추가의 조합으로의 진술된 치료제들의 투여를 포함할 수 있다. 조합 치료 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함할 경우, 이러한 비-약물 치료는 이들 치료제와 비-약물 치료의 조합의 공동-작용으로부터의 유익한 효과가 달성될 있는 한 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에 있어서는, 비-약물 치료가 이들 치료제의 투여로부터 일시적으로 제거될 때, 아마도 수 일 또는 심지어 수 주까지는, 유익한 효과가 여전히 달성된다.

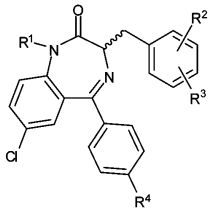
[0056] 본 발명은 벤조디아제피논 화합물 및 다수의 상이한 병태를 치료하기 위한 치료제로서 그러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 예시적인 조성물 및 방법이 하기 섹션들에서 더욱 상세히 기재된다: I. 벤조디아제피논 화합물; II. 벤조디아제피논 화합물의 치료학적 응용; 및 III. 약제학적 조성물, 제형, 및 예시적인 투여 경로 및 투여시 고려사항.

[0057] 본 발명의 실시는, 달리 지시되지 않는 한, 유기 화학, 약리학, 분자 생물학(재조합 기술을 포함함), 세포 생물학, 생화학, 및 면역학의 종래의 기술을 이용하며, 이러한 기술은 당업계의 기술 내에 있다. 그러한 기술은 문헌, 예를 들면 문헌["Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992)]; 문헌["Molecular cloning: a laboratory manual" Second Edition (Sambrook *et al.*, 1989)]; 문헌["Oligonucleotide synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984)]; 문헌["Animal cell culture" (R.I. Freshney, ed., 1987)]; 문헌[시리즈 "Methods in enzymology" (Academic Press, Inc.)]; 문헌["Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.)]; 문헌["Gene transfer vectors for mammalian cells" (J.M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987)]; 문헌["Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, 및 주기적 업데이트)]; 문헌["PCR: the polymerase chain reaction" (Mullis *et al.*, eds., 1994)]; 및 문헌["Current protocols in immunology" (J.E. Coligan *et al.*, eds., 1991)]에 충분히 설명되어 있으며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0058] I. 벤조디아제피논 화합물

[0059] 일 태양에서, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물을 제공하며, 그의 염, 에스테르 및 전구약물을 포함한다.:

[0060] [화학식 I]



[0061]

[0062] 여기서

[0063] R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

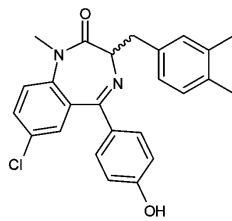
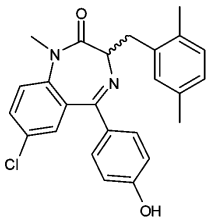
[0064] R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0065] R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

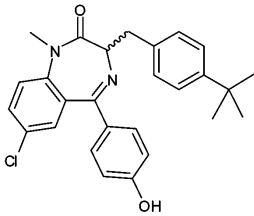
[0066] R<sup>4</sup>는 하이드록실 또는 플루오로이고;

[0067] 화학식 I로 표시되는 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이며;

[0068] 단, 상기 화합물은



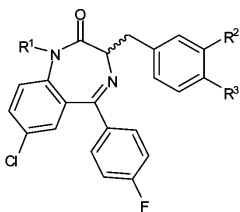
, 또는



[0069]

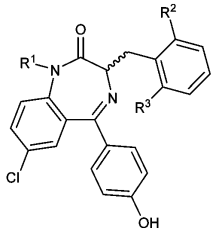
[0070] 이 아니다.

[0071] 소정의 실시 형태에서, R<sub>4</sub>는 플루오로이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



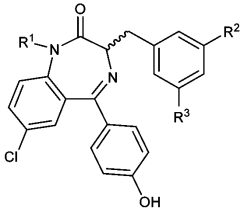
[0072]

[0073] 소정의 다른 실시 형태에서, R<sub>4</sub>는 하이드록실이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



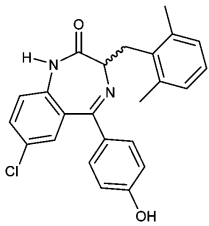
[0074]

[0075] 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0076]

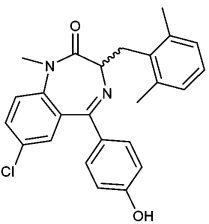
[0077] 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 에틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>1</sup>은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup>는 H이고, R<sup>3</sup>은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>1</sup>은 H 또는 메틸이고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



[0078]

[0079] 이다.

[0080] 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은

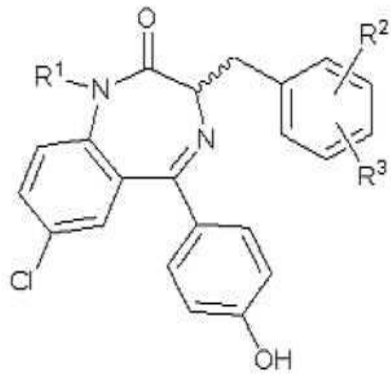


[0081]

[0082] 이다.

[0083] 소정의 실시 형태에서, 화합물은 하기 표에 기재된 바와 같다.

표 1



번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	H	2-CH <sub>3</sub>	H
2	H	3-CH <sub>3</sub>	H
3	H	4-CH <sub>3</sub>	H
4	H	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
5	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
6	H	2-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
7	H	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>
8	H	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
9	H	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
10	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
11	H	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
12	H	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
13	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
14	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	H	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	H	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
19	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
20	H	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
21	H	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H

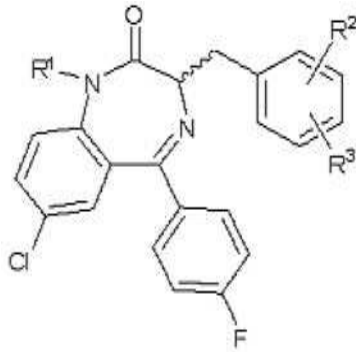
[0084]



번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
22	H	2 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
23	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
24	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25	H	2-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	6-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
26	H	3 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
27	H	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
28	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H
29	ClH <sub>7</sub>	3 ClH <sub>7</sub>	H
30	ClH <sub>3</sub>	4 ClH <sub>3</sub>	H
31	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
32	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
33	ClH <sub>7</sub>	2 ClH <sub>7</sub>	6 ClH <sub>7</sub>
34	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
35	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
36	CH <sub>2</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
37	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
38	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
39	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
40	ClH <sub>3</sub>	2 ClH <sub>2</sub> ClH <sub>3</sub>	5 ClH <sub>2</sub> ClH <sub>3</sub>
41	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
42	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
43	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
44	ClH <sub>3</sub>	2 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
45	CH <sub>3</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
46	CH <sub>3</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
47	ClH <sub>7</sub>	2 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
48	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
49	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
50	CH <sub>2</sub>	2-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	6-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
51	ClH <sub>7</sub>	3 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4 Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
52	CH <sub>3</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0085]

표 2



번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	H	2-CH <sub>3</sub>	H
2	H	3-CH <sub>3</sub>	H
3	H	4-CH <sub>3</sub>	H
4	H	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
5	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
6	H	2-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
7	H	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>
8	H	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
9	H	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
10	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
11	H	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
12	H	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
13	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
14	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	H	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	H	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	H	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
19	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
20	H	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
21	H	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
22	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0086]

번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
23	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
24	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26	H	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
27	H	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
28	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H
29	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	H
30	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H
31	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
32	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
33	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
34	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>
35	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
36	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
37	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
38	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
39	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
40	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
41	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
42	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
43	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
44	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
45	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
46	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
47	CH <sub>3</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
48	CH <sub>3</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
49	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
50	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
51	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
52	CH <sub>3</sub>	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
53	CH <sub>3</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
54	CH <sub>3</sub>	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0087]

[0088]

상기 화합물들이 본 명세서에 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 2차 치료제를 추가로 포함한다. 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 또는 콜 타르이다. 각종 상이한 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 및 콜 타르가 본 발명에 적합하다. 소정의 실시 형태에서, 스테로이드는 국소 스테로이드이다. 국소 스테로이드는 플라크 형성을 감소시키고, 항-염증 효과를 가질 수 있다. 국소 스테로이드는 또한 다양한 자극에 대하여 신체의 면역 반응을 조절할 수 있다. 국소 스테로이드는, 소정의 실시 형태에서, 국소 코르티코스테로이드, 예를 들면 트리암시놀론 아세토니드(Artistocort, Kenalog)(0.1% 크림) 또는 베타메타손 디프로피오네이트(Diprolene, Diprosone)(0.05% 크림)일 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 사이클로스포린, 예를 들면 사이클로스포린 A 또는 사이클로스포린 A의 유도체이다. 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 비타민 D 또는 비타민 D 유사체이다. 비타민 D 유사체는 오래된 치료제에 내성이 있는 병변 또는 피부의 비박화(thinning)가 미용상의 문제를 제기하게 될 안면이나 노출 부위 상에의 병변을 가진 환자에서 때때로 사용된다. 소정의 실시 형태에서, 비타민 D 유사체는 칼시포트리엔이다. 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 각질용해제이다. 각질용해제는 대상에서 인설을 제거하고, 피부를 매끈하게 하고, 과각화증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 각질 용해제는 안트라린, 특히 안트라린 0.1 내

지 1%(Drithocreame, Anthra-Derm)이다.

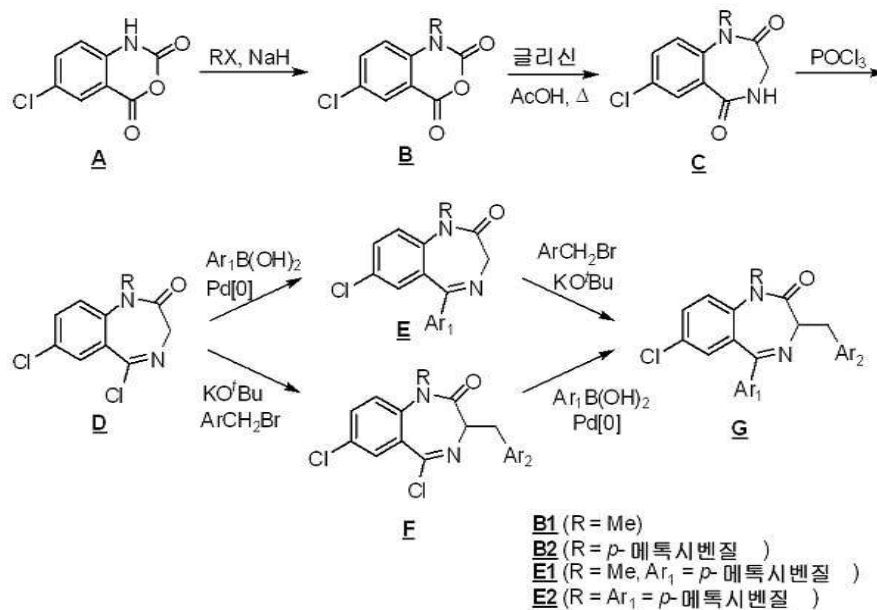
[0089] 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 레티노이드, 예를 들면 국소 레티노이드이다. 국소 레티노이드는 난포 상피 세포의 응집성(cohesiveness)을 감소시키고, 유사분열을 자극하며, 그 결과 난포 상피 세포의 턴오버(turnover)의 증가를 가져온다. 소정의 실시 형태에서, 국소 레티노이드는 트레티노인 또는 타자로텐이다. 소정의 실시 형태에서, 국소 레티노이드는 Retin-A 또는 Avita로 시판되는 제형 내의 트레티노인이다. 소정의 실시 형태에서, 국소 레티노이드는 Tazorac으로 시판되는 제형 내의 타자로텐이다.

[0090] 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 칼시네우린 억제제, 예를 들면 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 아스코마이신, 또는 ISA247이다. FK506으로도 알려진 타크롤리무스는 미국 특허 번호 제4,894,366호; 제4,916,138호; 및 제4,929,611호에 개시되어 있으며, 이들 특허 각각은 본 명세서에 참조로 포함된다. 피메크롤리무스는 T 세포 및 비만 세포에 의한 전-염증성 사이토카인의 생성을 억제하는 것으로 보고되어 있는 매크로락탐이다. 피메크롤리무스는 미국 특허 번호 제5,912,238호에 개시되어 있으며, 이 특허는 본 명세서에 참조로 포함된다. 아스코마이신은 문헌[C.E. Griffiths in *Br. J. Dermatol.* 2001. Apr; 144(4):679-81]에 의해 개시된 타크롤리무스의 에틸 유사체이다. ISA247은 미국 특허 번호 제6,605,593호 및 제6,613,739호에 개시된 사이클로스포린 유도체이며, 이들 특허 각각은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0091] 소정의 실시 형태에서, 2차 치료제는 콜 타르이다. 콜 타르는 샴푸 또는 로션으로 점두 판매를 통해(over the counter) 입수가 가능한 저가의 치료제이며, 그것은 유모(hair-bearing) 부위에 특히 유용하다. 콜 타르의 일례는 콜 타르(DHS Tar, Doctar, Theraplex T)-황소양제이다. 소정의 실시 형태에서, 콜 타르는 2 내지 10 중량%의 농도로 존재한다.

[0092] 전술된 벤조디아제피논 화합물은 반응식 1에 나타난 절차에 기초하여 제조될 수 있다.

[0093] [반응식 1]



[0094]

[0095] 이사토산 무수물 A의 N-알킬화가 화합물 A를 수소화나트륨 및 알킬 또는 벤질 할라이드로 처리함으로써 수행될 수 있다. 화합물 A와 벤질 할라이드, 예를 들면 *p*-메톡시벤질 할라이드의 반응은 보호기를 도입하기 위해 수행될 수 있으며, 한편, 화합물 A와 각종 알킬 할라이드, 예를 들면 메틸 요오다이드 또는 에틸 요오다이드의 반응은 벤조디아제피논 환의 N1-위치 상에 알킬 치환을 도입하기 위해 수행될 수 있다. 이사토산 무수물 B는 글리신과의 반응시 벤조디아제피논 C로 전환될 수 있다. 문헌[*Indian J. Chem. Sect. B.* 1985, 24, 905-907]을 참조한다. 이 절차는 우수한 수율로 벤조디아제피논 C1 및 C2를 제공하였으며, 이어서, 이들을 POCl<sub>3</sub>로 처리하여, 이미도일 클로라이드 D1 또는 D2를 제공하였다.

[0096] "남쪽(southern)" 아릴 환(치환기 Ar<sub>1</sub>)은 Nadin과 동료들에 의해 개시된 절차에 따라, 아릴 보론산의 스킵키 커플링에 의해 도입될 수 있다. 문헌[*J. Org. Chem.* 2003, 68, 2844-2852]을 참조한다. 특히, 이미도일 클로라이드 D1 및 D2와 (4-메톡시페닐)보론산의 스킵키 커플링은 대량으로 5-아릴벤조디아제피논 E1 및 E2를 제공하였

다.

[0097] "동쪽(eastern)" 아릴 환(치환기  $Ar_2$ )은 벤조디아제피논 환의 C3-위치에서의 알킬화에 의해 도입될 수 있다. 강염기, 예를 들면 칼륨 *tert*-부톡사이드를 사용한 C-3에서의 탈수소화(deprotonation)에 이어, 치환된 벤질 할라이드의 첨가는 벤조디아제피논 **G**를 제공하였다. 이 반응을 위한 벤질 할라이드는 상업적으로 획득되거나, 또는 상응하는 벤질 알코올로부터 공지된 절차를 이용하여, 예를 들면 벤질 알코올을 티오닐 클로라이드로 처리하여 제조될 수 있다. 각종 벤질 알코올이 구매가능하다. 추가적으로, 각종 벤질 알코올은 하기 방법 중 어느 하나를 이용하여 제조될 수 있다: i) 구매가능한 카르복실산의 환원(예컨대, 수소화알루미늄리튬을 사용한 환원); ii) 예를 들어, 팔라듐 촉매, 예를 들면  $PdCl_2(dppf)$ 의 존재 하에서 디알킬아연 시약을 사용한, 디브로모-벤질 알코올의 디알킬-벤질 알코올로의 전환; iii) 디브로모벤질 아세테이트의 디알킬 벤질 아세테이트로의 전환에 이은 가수분해; iv) 적절한 방향족 화합물의 포르밀화에 이은 환원; 또는 v) 예를 들어, 철 촉매, 예를 들면  $Fe(acac)_3$ 의 존재 하에서 그리나르 시약을 사용한, 반응성 클로로벤조에이트 에스테르의 각자의 알킬 벤조에이트 에스테르로의 전환에 이은 환원.

[0098] "동쪽" 방향족 환 상의 치환기들은 방향족 환의 C3-알킬화 후에 도입될 수 있다. 예를 들어, 3-브로모벤질 브로마이드에 의한 C3-알킬화에 이어, 방향족 환에의 알킬 기의 Pd-촉매 부착이 뒤따를 수 있다.

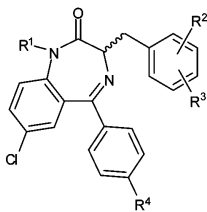
[0099] 위의 반응식 1에 예시된 바와 같이, 벤조디아제피논 **G**는 또한 이미도일 클로라이드 **D**의 C3-알킬화에 이은 팔라듐-커플링 반응을 포함하는 합성 전략을 이용하여 "남쪽" 방향족 환을 도입함으로써 제조될 수 있다. 이 합성 전략은 광범위한 각종 기질에 적합해야 하지만, C3-알킬화 반응의 수성 워크-업(work-up)이 저온에서 신속히 수행되어 이미도일 클로라이드 기의 임의의 가수분해를 최소화하여야 한다. 이 팔라듐-커플링 반응에 사용되는 아릴 보로네이트는 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있거나 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 아릴 보로네이트는 아릴 브로마이드를 팔라듐 촉매의 존재 하에서 비스(피나콜라토)디보론으로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0100] 상기 합성 동안 보호기가 사용되는 상황에서, 화합물 **G** 상의 보호기는 당업계에 공지된 표준 절차를 이용하여 제거될 수 있다. 예를 들어,  $Ar_1$  내의 메톡시 보호기는  $AlCl_3$ 를 사용하여 제거되어 *p*-하이드록시페닐 기를 제공할 수 있다. 유사하게, *p*-메톡시벤질 기의 N-탈보호가 문헌의 절차에 따라 질산암모늄세륨(IV)을 사용하여 수행될 수 있다.

[0101] **II. 벤조디아제피논 화합물의 치료학적 응용**

[0102] 화학식 I의 벤조디아제피논 화합물은 각종 피부 병태를 앓는 환자에게 치료학적 이익을 제공하는 것으로 고려된다. 일 태양에서, 본 발명은 피부 병태의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 피부 병태의 치료를 필요로 하는 대상에게 피부 병태의 증상을 개선하기 위해서 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 염, 에스테르 및 전구약물을 투여하는 것을 포함한다:

[0103] [화학식 I]



[0104]

[0105] 여기서

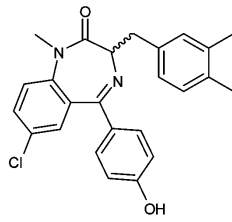
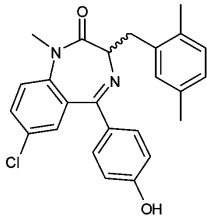
[0106]  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0107]  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

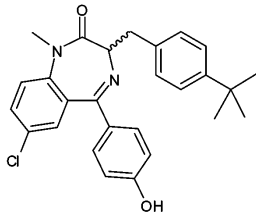
[0108]  $R^3$ 은  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0109]  $R^4$ 는 하이드록실 또는 플루오로이고;

[0110] 화학식 I로 표시되는 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 *R*, *S*, 또는 그의 혼합이며;  
 [0111] 단, 상기 화합물은

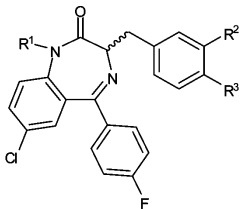


, 또는



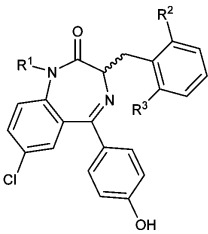
[0112] 이 아니다.  
 [0113]

[0114] 소정의 실시 형태에서,  $R_4$ 는 플루오로이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



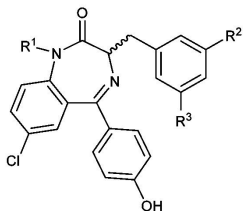
[0115] .

[0116] 소정의 실시 형태에서,  $R_4$ 는 하이드록실이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



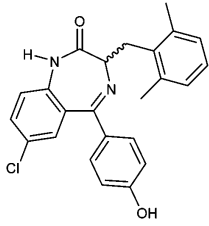
[0117] .

[0118] 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0119] .

[0120] 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은  $C_{1-3}$  알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 에틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^1$ 은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^1$ 은 H 또는 메틸이고;  $R^2$  및  $R^3$ 은  $C_{1-3}$  알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



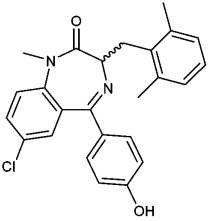
[0121]

[0122]

이다.

[0123]

소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



[0124]

[0125]

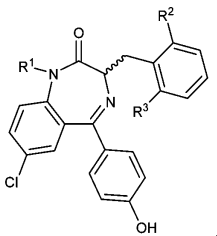
이다.

[0126]

소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 열거된 화합물 중 하나이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 피부 병태는 표피 과형성과 관련되어 있다. 소정의 다른 실시 형태에서, 피부 병태는 아토피 피부염, 주사 또는 건선이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 피부 병태는 건선이다. 건선에는 여러 가지 형태가 있으며, 플라크 건선, 적상 건선, 손발톱 건선, 역위 건선, 및 두피 건선을 포함한다. 이들 건선 형태 중 하나 이상이 본 명세서에 개시된 벤조디아제피논을 투여함으로써 치료될 수 있는 것으로 고려된다.

[0127]

다른 태양에서, 본 발명은 표피 과형성의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 표피 과형성의 치료를 필요로 하는 대상에게 표피 과형성의 증상을 개선하기 위해서 본 명세서에 개시된 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 소정의 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



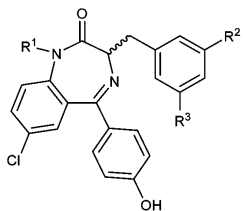
[0128]

[0129]

여기서,  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^2$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^3$ 은  $C_{1-6}$  알킬이고; 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이다.

[0130]

소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0131]

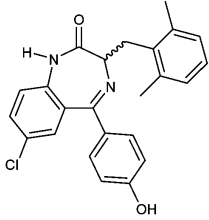
[0132]

여기서,  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^2$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^3$ 은  $C_{1-6}$  알킬이고; 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이다.

[0133]

소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은  $C_{1-3}$  알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 메틸이다. 소정

의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 에틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^1$ 은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서,  $R^1$ 은 H 또는 메틸이고;  $R^2$  및  $R^3$ 은  $C_{1-3}$  알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



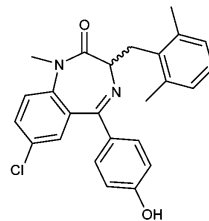
[0134]

[0135]

이다.

[0136]

소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



[0137]

[0138]

이다.

[0139]

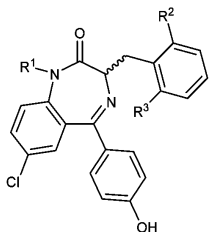
소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 열거된 화합물 중 하나이다.

[0140]

소정의 실시 형태에서, 대상은 사람이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 방법은 대상에게 스테로이드, 사이클로스포린, 비타민 D, 비타민 D 유사체, 각질용해제, 국소 레티노이드, 칼시네우린 억제제, 및 콜 타르로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 소정의 실시 형태에서, 스테로이드는 국소 코르티코스테로이드이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 국소 코르티코스테로이드는 트리암시놀론 아세토니드 또는 베타메타손 디프로피오네이트이고; 비타민 D 유사체는 칼시포트리엔이고; 각질용해제는 안트라린이고; 국소 레티노이드는 트레티노인 또는 타자로텐이고; 칼시네우린 억제제는 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 아스코마이신, 또는 ISA247이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 치료제는 스테로이드이다.

[0141]

다른 태양에서, 본 발명은 케라티노사이트 세포의 증식을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 세포를 본 명세서에 개시된 화학식 I의 화합물에 노출시키는 것을 포함한다. 소정의 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



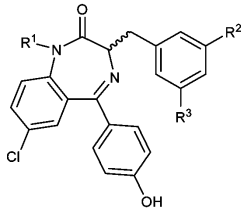
[0142]

[0143]

여기서,  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^3$ 은  $C_{1-6}$  알킬이고; 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이다.



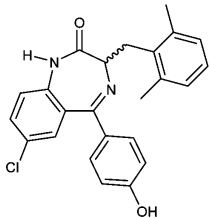
[0144] 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0145]

[0146] 여기서, R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 화합물 내의 입체중심에서의 입체화학적 배치는 R, S, 또는 그의 혼합이다.

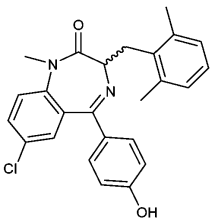
[0147] 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 에틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>1</sup>은 메틸이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>2</sup>는 H이고, R<sup>3</sup>은 이소프로필이다. 소정의 다른 실시 형태에서, R<sup>1</sup>은 H 또는 메틸이고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬이다. 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



[0148]

[0149] 이다.

[0150] 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은



[0151]

[0152] 이다.

[0153] 소정의 다른 실시 형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 열거된 화합물 중 하나이다.

[0154] 소정의 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 상기 대상을 자외선 방사에 노출시키는 것을 추가로 포함한다. 광요법은 건선 치료에 도움이 되는 것으로 밝혀져 있다. 광요법에는 두 가지 주요 형태, 즉 UVB 및 PUVA 광요법이 있다. UVB 또는 자외선 B 광요법은 파장이 290 내지 320nm의 범위인 광을 사용한다. 그러한 광요법은 흔히 하나 이상의 국소 치료와 조합되며, 하기를 포함한다: i) 콜 타르를 국소 적용하고, 이어서UVB를 사용함; ii) 콜 타르 배쓰에 이어, UVB를 사용하고, 이어서 안트랄린을 국소 적용함; 또는 iii) 코르티코스테로이드, 칼시포트리엔, 타자로텐, 또는 그저 자극적이지 않은 연화제의 국소 적용과 조합하여 UVB를 사용함. PUVA는 감광 약물인 메톡살렌(8-메톡시프소랄렌)을 UVA 광(320 내지 400nm 범위의 파장)과 함께 사용한다. PUVA는 DNA 합성을 방해하고(메톡살렌이 DNA 내의 피리미딘 염기와 공유결합한다), 세포 증식을 감소시키고, 피부 림프구의 아포토시스를 유도하여 국소 면역억제를 초래하는 것으로 생각된다.

[0155] **III. 약제학적 조성물, 제형, 및 예시적 투여 경로 및 투여시 고려사항**

[0156] 고려되는 다양한 약물 및 약제학적 조성물의 예시적인 실시 형태가 하기에 제공된다.

- [0157] **A. 약물 제조**
- [0158] 본 발명의 화합물은 각종 피부 병태를 치료하거나 연구하기 위한 약물의 제조에 유용하다. 소정의 실시 형태에서, 피부 병태는 표피 과형성과 관련되어 있다.
- [0159] 추가적으로, 화합물은 또한 당해 화합물의 효과가 알려져 있거나 예측되는 다른 피부 병태를 치료하거나 연구하기 위한 약물의 제조에 유용하다. 본 발명의 화합물의 약물을 제조하기 위한 방법 및 기술은 당업계에 익히 공지되어 있다. 예시적인 약제학적 제형 및 전달 경로가 후술된다.
- [0160] **B. 예시적인 약제학적 조성물 및 제형**
- [0161] 본 발명의 일부 실시 형태에서, 조성물은 단독으로 투여되고, 한편 일부 다른 실시 형태에서, 조성물은 바람직하게는, 상기 논의된 적어도 하나의 활성 성분/활성제와 함께, 고체 지지체를 포함하거나, 대안적으로, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의선택적으로 다른 치료제를 포함하는 약제학적 제형에 존재한다. 각각의 담체는 제형의 나머지 다른 성분들과 상용성이며, 대상에 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능" 해야 한다.
- [0162] 고려되는 제형에는 경구, 직장내, 비강내, 국소(경피, 구강내 및 설하를 포함함), 질내, 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내를 포함함) 및 경피 투여에 적합한 것들이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 제형은 편의상 단위 투여형으로 존재하며, 제약 기술분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 제조된다. 그러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분형 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 긴밀하게 회합(예컨대, 혼합)시키고, 이어서 필요하다면, 그 생성물을 형상화함으로써 제조된다.
- [0163] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 개별 단위, 예를 들면 캡슐제, 교감제(cachet) 또는 정제(여기서, 각각은 바람직하게 소정량의 활성 성분을 함유함)로서; 분말제 또는 과립제로서; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 활성 성분은 볼루스, 연약(electuary), 또는 페이스트 등으로 제공된다.
- [0164] 일부 실시 형태에서, 정제는 적어도 하나의 활성 성분 및 임의선택적으로 하나 이상의 부속 약제/담체를 포함하며, 개별 약제들을 압축 또는 성형함으로써 제조된다. 일부 실시 형태에서, 압축 정제는, 임의선택적으로 결합제(예컨대, 포비돈, 젤라틴, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예컨대, 전분글리콜산 나트륨, 가교-결합된 포비돈, 가교-결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스) 표면-활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계 내에서 압축함으로써 제조된다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 축여진 분말형 화합물(예를 들면, 활성 성분)의 혼합물을 적합한 기계 내에서 성형함으로써 제조된다. 정제는 임의선택적으로 코팅되거나 스코어링(scored) 수 있으며, 예를 들어 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해서 다양한 비율로 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 사용하여, 그 안의 활성 성분의 느린 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 정제는 임의선택적으로 장용 코팅 상태로 제공되어, 위 이외의 소화관(gut) 부분에서 방출을 제공할 수 있다.
- [0165] 입안에서의 국소 투여에 적합한 제형은 착향된 기재(flavored basis), 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 내에 활성 성분을 포함하는 로젠지제(lozenge), 불활성 기재, 예를 들면 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 내에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille); 및 적합한 액체 담체 내에 활성 성분을 포함하는 구강세정제(mouthwash)를 포함한다.
- [0166] 본 발명에 따른 국소 투여용 약제학적 조성물은 임의선택적으로 연고제, 크림제, 현탁제, 로션제, 분말제, 용액제, 페이스트제, 젤제, 분부제, 에어로졸제 또는 오일제로 제형화된다. 대안적인 실시 형태에서, 국소 제형은 패치제 또는 드레싱제, 예를 들면 활성 성분(들), 및 임의선택적으로 하나 이상의 부형제 또는 희석제로 함침된 붕대 또는 반창고(adhesive plaster)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 국소 제형은 피부 또는 기타 이환된 부위를 통해 활성제(들)의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물(들)을 포함한다. 그러한 진피 침투 증강제의 예에는 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 관련 유사체가 포함된다.
- [0167] 필요하다면, 크림 기재의 수성상은, 예를 들어 적어도 약 30% w/w의 다가 알코올, 즉, 2개 이상의 하이드록실기를 갖는 알코올, 예를 들면 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 그들의 혼합물을 포함한다.
- [0168] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 유성상 에멀전은 공지된 방법으로 공지된 성분들로부터 구성된다. 이 상은 전형적으로 단독 유화제(별칭으로 에멀전트로 알려져 있음)를 포함하며, 그것은 또한, 일부 실시 형태에서는, 이

상이 적어도 하나의 유화제와 지방 또는 오일이나 지방 및 오일 둘 모두의 혼합물을 추가로 포함하는 것이 바람직하다.

- [0169] 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정제로서 작용하도록 하기 위해서 친유성 유화제와 함께 포함된다. 일부 실시 형태에서는 또한, 오일 및 지방 둘 모두를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 유화제(들)는 안정제(들)를 사용하거나 사용하지 않고서 이른바 유화 왁스를 형성하고, 이 왁스는 오일 및/또는 지방과 함께, 이른바 유화 연고 기제를 형성하며, 이 연고 기제는 크림 제형의 오일이 분산된 상을 형성한다.
- [0170] 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정제에는 Tween 60, Span 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트가 포함된다.
- [0171] 제형에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 특성(예컨대, 미용상 특성)의 달성에 기초하는데, 이는 약제학적 에멀전 제형에 사용될 가능성이 높은 대부분의 오일에서의 활성 화합물/활성제의 용해도는 매우 낮기 때문이다. 따라서, 크림제는 바람직하게는 관 또는 다른 용기로부터의 누설을 피하기에 적합한 조도(consistency)를 가진 비-지성(non-greasy), 비-얼룩성(non-staining), 및 워셔블(washable) 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예를 들면 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로서 알려진 분지쇄 에스테르들의 블렌드가 사용될 수 있으며, 마지막 3개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고용점 지질, 예를 들면 백색 연성 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 기타 광유가 사용될 수 있다.
- [0172] 눈에의 국소 투여에 적합한 제형은 또한 점안제를 포함하며, 여기서는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 당해 약제를 위한 수성 용매에 용해되거나 현탁된다.
- [0173] 직장내 투여용 제형은, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함한 적합한 기제를 가진 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0174] 질내 투여에 적합한 제형은 약제에 더하여, 당업계에서 적절한 것으로 공지된 것과 같은 담체를 함유하는 페서리, 크림, 젤, 페이스트, 발포 또는 분무 제형으로서 제공될 수 있다.
- [0175] 비강내 투여에 적합한 제형- 여기서는, 담체가 고체입 -은 입자 크기가, 예를 들어 약 20 내지 약 500마이크로미터의 범위인 조대(coarse) 분말을 포함하며, 이들 분말은 코담배(snuff)를 피우는 방법으로, 즉 코 아래 가까이 유지된 분말의 용기로부터 비도를 통해 빠르게 흡입함으로써(예컨대, 강제됨으로써) 투여된다. 담체가 액체인 투여에 적합한 다른 제형에는 비강 분무제, 점적제, 또는 네블라이저에 의한 에어로졸이 포함되지만 이로 한정되지 않으며, 약제의 수성 또는 유성 용액이 포함된다.
- [0176] 비경구 투여에 적합한 제형에는 수성 및 비수성 등장 멸균 주사 용액(이는 산화방지제, 완충제, 정균제 및 당해 제형이 정해진 수용자의 혈액과 등장이 되게 하는 용질을 함유할 수 있음); 및 수성 및 비-수성 멸균 현탁액(이는 현탁화제 및 증점제, 및 당해 화합물을 혈액 성분 또는 하나 이상의 기관에 표적화하도록 설계된 리포솜 또는 기타 미립자 시스템을 포함할 수 있음)이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 제형은 단위-용량 또는 다회-용량 밀봉 용기, 예로 들면 앰플 및 바이알로 제공되거나/제형화되며, 사용 직전에 주사하기 위해서, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들면 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조된 상태로 보관될 수 있다. 즉석의 주사 용액 및 현탁액이 앞서 기재된 종류의 멸균 분말제, 과립제 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0177] 바람직한 단위 투여 제형은 본 명세서에서 약제의 상기 기재된 바와 같은 일일 용량 또는 단위, 일일 서브용량, 또는 그의 적절한 부분을 함유하는 것들이다.
- [0178] 성분들, 특히 상기 언급된 성분들에 더하여, 본 발명의 제형은 문제로 되어 있는 제형의 유형을 고려하여 당해 기술분야에서 통상적인 다른 약제를 포함할 수 있음이 이해되어야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 감미제, 증점제 및 착향제와 같은 추가의 약제를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제, 조성물 및 방법은 다른 적합한 조성물 및 용법과 조합되는 것으로 의도된다. 또 다른 제형은 임의선택적으로 식품 첨가제(적합한 감미제, 착향제, 착색제 등), 식물성 영양소(phytonutrient)(예컨대, 아마씨유), 광물(예컨대, Ca, Fe, K 등), 비타민, 및 기타 허용되는 조성물(예컨대, 공액 리놀레산), 증량제, 및 안정제 등을 포함한다.
- [0179] **C. 예시적인 투여 경로 및 투여시 고려사항**
- [0180] 각종 전달 시스템이 공지되어, 본 발명의 치료제(예컨대, 전술된 예시적인 화합물)를 투여하는 데 사용될 수 있

으며, 예를 들어, 리포솜, 미립자, 미세캡슐, 수용체-매개된 세포내 이입 등이다. 전달의 방법에는 동맥내, 근육내, 정맥내, 비강내, 및 경구 경로가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 구체적인 실시 형태에서는, 본 발명의 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 부위에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있으며; 이는, 예를 들어 제한 없이, 수술 동안의 국소 주입, 주사에 의해, 또는 카테터에 의해 달성될 수 있다.

[0181] 확인된 약제는 표적 세포의 병리학적 성장 및 상관된 병태에 걸리기 쉽거나 이들이 발생될 위험이 있는 대상 또는 개체에 투여될 수 있다. 약제가 대상, 예를 들면 마우스, 래트 또는 사람 환자에 투여될 경우, 약제는 약제학적으로 허용되는 담체에 첨가될 수 있으며, 대상에 전신 투여 또는 국소 투여될 수 있다. 유익하게 치료될 수 있는 환자들을 식별하기 위해서, 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 약제에 대한 감수성에 대하여 세포를 분석한다.

[0182] 일부 실시 형태에서는, 생체내 투여가, 치료 과정을 통해 연속적으로 또는 간헐적으로 1회 용량으로 달성된다. 가장 효과적인 투여 수단 및 용량의 결정 방법은 당업자에게 익히 공지되어 있으며, 치료에 사용되는 조성물, 치료의 목적, 치료되는 표적 세포, 및 치료되는 대상에 따라 달라진다. 치료 의사에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 단회 또는 다회 투여가 수행된다.

[0183] 적합한 투여 제형 및 약제의 투여 방법은 당업자에 의해 용이하게 결정된다. 바람직하게, 화합물은 약 0.01mg/kg 내지 약 200mg/kg, 더 바람직하게는 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 더욱 더 바람직하게는 약 0.5mg/kg 내지 약 50mg/kg으로 투여된다. 본 명세서에 개시된 화합물이 다른 약제(예컨대, 감작제로서)와 공동-투여될 경우, 유효량은 약제가 단독으로 사용될 경우보다 적을 수 있다.

[0184] 약제학적 조성물은 경구, 비강내, 비경구 또는 흡입 요법에 의해 투여될 수 있으며, 정제, 로젠지제, 과립제, 캡슐제, 환제, 앰플, 좌제의 형태 또는 에어로졸 형태를 취할 수 있다. 그들은 또한 수성 또는 비-수성 희석제, 시럽, 과립 또는 분말 중 활성 성분의 현탁액, 용액 및 에멀전의 형태를 취할 수 있다. 본 발명의 약제에 더하여, 약제학적 조성물은 또한 다른 약제학적으로 활성인 화합물 또는 본 발명의 복수의 화합물을 함유할 수 있다.

[0185] 보다 구체적으로, 본 명세서에서 활성 성분으로도 불리는 본 발명의 약제는 치료를 위해 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있으며, 이러한 경로에는 경구, 직장내, 비강내, 국소(경피, 에어로졸, 구강내 및 설하가 포함되지만 이로 한정되지 않음), 질내, 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내가 포함되지만 이로 한정되지 않음) 및 경맥이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 또한, 바람직한 경로는 수용자의 상태 및 연령, 및 치료되는 질환에 따라 달라짐이 인식된다.

[0186] 이상적으로, 약제는 질환 부위에서 활성 화합물의 피크 농도를 달성하도록 투여되어야 한다. 이는, 예를 들어 약제(임의선택적으로 식염수 중)의 정맥내 주사에 의해, 또는, 예를 들어 활성 성분을 함유하는 정제, 캡슐제 또는 시럽제로서, 경구 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0187] 약제의 바람직한 혈액 수준은 연속적 주입에 의해 질환 조직 내에 활성 성분의 치료량을 제공하도록 유지될 수 있다. 효과적인 조합의 사용은 각각의 개별적인 치료 화합물 또는 약물이 단독으로 사용될 때 요구될 수 있는 것보다 각각의 성분의 항바이러스제의 보다 낮은 총 용량을 요구하는 치료학적 조합을 제공하며, 이에 의해 부작용을 감소시키는 것으로 고려된다.

[0188] **D. 예시적인 공동-투여 경로 및 투여시 고려사항**

[0189] 전술된 바와 같이, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물과 하나 이상의 추가의 활성제의 공동-투여를 포함하는 방법을 포함한다. 실제로, 본 발명의 화합물을 공동-투여함으로써 선행 기술의 요법 및/또는 약제학적 조성물을 증강시키기 위한 방법을 제공하는 것은 본 발명의 추가의 태양이다. 공동투여 절차에서, 약제는 동시발생적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 나머지 다른 활성제(들)에 앞서 투여된다. 약제학적 제형 및 투여 방식은 전술된 것들 중 임의의 것일 수 있다. 방사선 치료의 적절한 유형 및 용량의 결정은 또한 당해 기술분야의 기술 내에 있거나, 또는 상대적 용이성에 의해 결정될 수 있다.

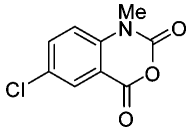
[0190] 청구된 화합물의 감작 기능은 또한 공지된 요법의 독성 효과와 관련된 문제에 대처한다. 공지된 약제가 독성인 경우에는, 모든 경우에 있어서, 특히 약물 내성으로 필요 용량이 증가된 경우에 있어서, 투여되는 용량을 제한하는 것이 바람직하다. 청구된 화합물이 공지된 약제와 공동-투여될 경우, 청구된 화합물은 필요한 용량을 감소시키며, 필요 용량의 감소는 또한 유해한 영향을 감소시킨다.

[0191] 실시예

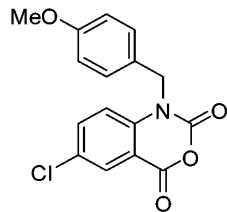
[0192] 지금 일반적으로 설명된 본 발명은 하기의 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이며, 이들 실시예는 단 지 본 발명의 소정의 태양 및 실시 형태를 예시하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0193] 실시예 1

[0194] 이소토산 무수물의 N-알킬화를 위한 대표적인 절차.



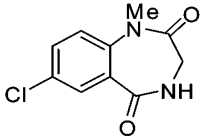
[0195] 6-클로로-1-메틸-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온 (B1). 기계식 교반기, 주입 깔때기, 열전쌍 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 3L 3구 RBF 내에서, NaH(30.4g)를 무수 테트라하이드로푸란(THF, 400mL) 중에 현탁시켰다. 실온에서 교 반하면서, THF(400mL) 중 5-클로로이소톤산 무수물의 현탁액을 45분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 반응 혼합물 을 50분 동안 교반하였다(반응 온도는 18℃부터 28℃까지 상승하였다). 이것에 15분에 걸쳐 CH<sub>3</sub>I(285g, 125m L)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 16시간 동안 42℃에서 교반하였다. TLC가 약간의 미반응된 출발 물질이 반응 혼합물에 여전히 존재함을 보여주었기 때문에, 추가 30mL의 CH<sub>3</sub>I를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 3시간 동안 42℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고(RT), AcOH(55mL)의 느린(40분) 첨가에 의해 급랭시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 275g의 농후한 시럽상 생성물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35 (s, 3 H), 7.54 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H).



[0197] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온 (B2). 기계식 교반기, 열전쌍 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구 비한 3L 3구 RBF 내에서, 90 g(0.455mol)의 5-클로로이소톤산 무수물을 무수 THF(0.9L) 중에 현탁시켰다. N<sub>2</sub> 하에서, 4-메톡시벤질클로라이드(75g, 0.48mol)를 첨가하고, 이어서 테트라부틸암모늄 요오다이드(84g, 0.23mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 20g(0.5mol)의 NaH를 20분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다(반응 온도는 발열로 인해 29℃로 증가되었으며, 따라서 반응 혼합물을 수욕 안에 넣어 온 도를 30℃ 미만으로 유지하였다). 반응물을 16시간(RT) 동안 교반하였다. 다음 날, HPLC는 약 26%의 미반응된 5-클로로이소톤산 무수물을 보여주었다. 추가의 NaH(1g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 32℃로 가열하고, 추가 5 시간 동안 교반하였다. NMR은 모든 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 10g의 빙초산을 서서히 첨가하고, 이어서 30분 동안 교반하여 반응물을 급랭시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하고, 여과 케이크 를 THF로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 280g의 조(crude) 생성물(황갈색 고형물)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.8 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 6.8 (d, 2 H), 7.2 (m, 3 H), 7.75 (d, 1 H), 7.9 (d, 1 H).

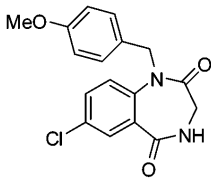
[0199] 실시예 2

[0200] 이사토산 무수물의 벤조디아제핀-디온으로의 전환을 위한 대표적인 절차.



[0201]

[0202] 7-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온 (C1). 기계식 교반기, 응축기 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 2L RBF 내에서, 글리신(38g, 0.506mol)을 조(crude) B1(107g, 0.506mol)에 첨가하고, 이어서 AcOH(500mL)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 7시간 동안 130℃ 유욕 내에서 가열하였다. 가열하면서(50 내지 60℃) 흡인 하에서 용매를 증발시켰다. 농후한 시럽상 조 생성물에 1L의 EtOAc를 첨가하고, 이어서 수성 NaHCO<sub>3</sub>(포화)를 서서히 첨가하여 pH를 약 7로 조정하였다. 이어서, 10mL의 2M NaOH를 첨가하여 pH를 약 9 내지 10으로 조정하였다. 혼합물은 유기 층 및 수성 층과 함께 고형물을 제공하였다. 고형물을 여과하여 약간의 불순물을 함유하는 생성물을 얻었다. 고형물을 400mL의 디클로로메탄(DCM)과 200mL의 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배시키고, 얻어진 슬러리를 20분 동안 교반하고, 이어서 여과하여 불용성 불순물을 제거하였다. DCM 층을 분리하고, 3% NaHCO<sub>3</sub>에 이어 염수(200mL)로 세척하였다. DCM 층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 50g의 순수한 생성물을 얻었다. EtOAc 층을 농축시켜 약간의 불순물을 가진 67g의 고형 생성물을 얻었다. 수성 층을 EtOAc(2 x 400mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 추가 6.7g의 조 생성물을 얻었다. 총 123.4g의 생성물을 얻었으며, 이 중 50g은 매우 깨끗하였다(수율은 대략 정량적임). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.2 (s, 3 H), 3.5 (m, 1 H), 3.8 (m, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 8.8 (t, 1 H).

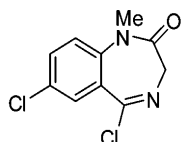


[0203]

[0204] 7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3,4-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온 (C2). 기계식 교반기, 응축기 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 2L RBF 내에서, 글리신(34g, 0.45mol)을 B2(280g)에 첨가하고, 이어서 AcOH(500mL)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 8시간 동안 130℃ 유욕 내에서 가열하였다. 용매를 50 내지 60℃에서 회전 증발기 상에서 제거하였다. 농후한 시럽상 조 생성물에 헵탄(1L) 및 H<sub>2</sub>O(1L)를 첨가하고, 이어서 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 pH를 약 8 내지 9로 조정하였다. 혼합물은 유기 층 및 수성 층과 함께 고형물을 제공하였다. 유기 층 및 수성 층을 디캔팅하고, 고형물을 500mL의 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 슬러리화하였다. NaHCO<sub>3</sub> 층을 디캔팅하고, 끈적끈적한 고형물을 700mL의 에틸아세테이트(EtOAc) 및 300mL의 디클로로메탄(DCM) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 여과하고, 여과 케이크를 1L의 DCM으로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 25/75 내지 75/25의 EtOAc/헵탄(총 8L)을 사용한 330g의 실리카 겔 플러그로 통과시켰다. 깨끗한 분획물을 합하여 58g의 순수한 생성물을 얻었다. 추가 13g의 약 70% 순수한 생성물을 덜 순수한 분획물로부터 얻었다. 수율은 2 단계에 걸쳐 47%이었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.45 (m, 1H), 3.6 (s, 3 H), 3.8 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 6.8 (d, 2 H), 7.1 (d, 2 H), 7.7-7.5 (m, 3 H), 8.9 (t, 1 H).

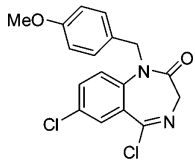
[0205] 실시예 3

[0206] 이미도일 클로라이드의 합성을 위한 대표적인 절차.



[0207]

[0208] (E)-5,7-디클로로-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온 (D1). 기계식 교반기, 응축기 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 1L 2구 RBF 내에서, C1(42.5g, 0.189mol)을 400mL의 톨루엔 중에 현탁시켰다. 이것에 N,N-디메틸아날린(45.5g, 0.375mol)을 첨가하고, 이어서 POCl<sub>3</sub>(29g, 0.189mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온(RT)에서 3분 동안 교반하였다. 반응 플라스크를 90°C 유욕 내에 넣고, 반응 혼합물을 7시간 동안 교반/가열하고, 이어서 9시간 동안 실온에서 교반/가열하였다. 500mL의 빙수를 첨가하여 반응물을 급랭시키고, 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 차가운 0.5M HCl(300mL), 차가운 물(300mL), 그리고 이어서 차가운 포화 NaHCO<sub>3</sub>(300mL)로 재빠르게 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 40g의 황색 고형물을 얻었다. 수율 87.5%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25 (s, 3 H), 3.8 -3.9 (s, 1 H, br), 4.3-4.4 (s, 1H, br), 7.4 (d, 1 H), 7.7-7.8 (m, 2 H).



[0209]

[0210] (E)-5,7-디클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. 자기 교반봉, 응축기 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 1L 3구 RBF 내에서, C2(45g, 0.136mol)를 400mL의 톨루엔 중에 현탁시켰다. 이것에 N,N-디메틸아날린(33g, 0.272mol)을 첨가하고, 이어서 POCl<sub>3</sub>(23g)를 첨가하고, 반응물을 3분(RT) 동안 교반하였다. 반응 플라스크를 90°C 유욕 내에 넣고, 반응 혼합물을 5시간 동안 가열하고, 이어서 냉각시켰다. 450mL의 빙수를 첨가하여 반응물을 급랭시키고, 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 차가운 물(2 x 250mL) 및 염수(300mL)로 재빠르게 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 57g의 흑색 조 생성물을 얻었다. 조 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. 수율 87.5%.

[0211] 실시예 4

[0212] 벤질 할라이드의 제조를 위한 대표적인 절차.

[0213] 벤질 할라이드는 상응하는 벤질 알코올로부터 공지된 절차를 이용하여, 예를 들면, 벤질 알코올을 티오닐 클로라이드로 처리하여 제조될 수 있다. 각종 벤질 알코올이 구매가능하다. 추가적으로, 각종 벤질 알코올은 하기의 방법을 이용하여 제조될 수 있다: i) 구매가능한 카르복실산의 환원(예컨대, 수소화알루미늄리튬을 사용한 환원); ii) 예를 들어, 팔라듐 촉매, 예를 들면 PdCl<sub>2</sub>(dppf)의 존재 하에서 디알킬아민 시약을 사용한, 디브로모-벤질 알코올의 디알킬-벤질 알코올로의 전환; iii) 디브로모벤질 아세테이트의 디알킬 벤질 아세테이트로의 전환에 이은 가수분해; iv) 적절한 방향족 화합물의 포르밀화에 이은 환원; 또는 v) 예를 들어, 철 촉매, 예를 들면 Fe(acac)<sub>3</sub>의 존재 하에서 그리냐르 시약을 사용한, 반응성 클로로벤조에이트 에스테르의 각자의 알킬 벤조에이트 에스테르로의 전환에 이은 환원.

[0214] 파트 I: 디브로모톨루엔으로부터 치환된 벤질 알코올의 제조를 위한 대표적인 절차.

[0215] 1,3-디브로모-2-(브로모메틸)벤젠. 2,6-디브로모톨루엔(22.9g, 92mmol), N-브로모석신이미드(NBS)(15g, 84mmol), CCl<sub>4</sub>(250mL) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.03당량)의 혼합물을 16시간 동안 85°C(뜨거운 유욕 온도)에서 교반하고, RT로 냉각시키고, 여과하고, 수성 NaHSO<sub>3</sub>로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켜 백색 고형물로서 29.5g(수율 98%)의 표제 생성물을 얻었다. 이 고형물은 10%의 미반응된 출발 물질을 함유하였지만, 추가의 정제 없이 성공적으로 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.81 (s, 2 H), 7.01 (t, 1 H), 7.53 (d, 2 H).

[0216] 2,6-디브로모벤질 아세테이트. 1,3-디브로모-2-(브로모메틸)벤젠(27.6g, 84mmol), NaOAc(35.5g, 5당량) 및 디메틸포름아미드(DMF)(150mL)의 혼합물을 1.75시간 동안 100°C(뜨거운 유욕 온도)에서 교반하고, 냉각시키고, 이

어서 헵탄 (500mL)과 물(200mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 제거한 후, 수성 층을 헵탄(200mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O(2 x 300mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켜 무색 오일로서 24.57g(수율 95%)의 표제 생성물을 얻었다. 이 오일은 13%의 미반응된 출발 물질을 함유하였지만, 추가의 정제 없이 성공적으로 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 7.08 (t, 1 H), 7.58 (d, 2 H).

[0217] **2,6-디에틸벤질 아세테이트.** 건조 THF(50mL) 중 2,6-디브로모-벤질 아세테이트(5.05g, 16.4mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.08당량)의 냉각된(드라이 아이스-아세톤 욕) 혼합물에 1.1M Et<sub>2</sub>Zn(60mL, 66mmol, 4당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 45°C에서 교반하고(프로그램된 블록 온도, 약 40시간), 묽은 HCl 및 헵탄/EtOAc의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(2% 내지 10% EtOAc/헵탄의 단계적 구배)는 2.12g(수율 63%)의 표제 생성물과 함께 0.20g의 2,6-디에틸벤질 알코올을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, 6 H), 2.07 (s, 3 H), 2.70 (q, 4 H), 5.19 (s, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.22 (dd, 1 H). 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다:

[0218] **2,6-디메틸벤질 아세테이트.** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06 (s, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 5.17 (s, 2 H), 7.02 (d, 2 H), 7.12 (dd, 1 H).

[0219] **(2,6-디에틸페닐)메탄올.** 2,6-디에틸벤질 아세테이트(2.11g, 10.2mmol), MeOH(20mL), H<sub>2</sub>O(6mL), 및 NaOH(1.99g, 50mmol, 5당량)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 농축시킨 후, 혼합물을 헵탄(50mL)으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켜 1.90g의 표제 생성물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (t, 1 H, OH), 1.24 (t, 6 H), 1.37 (br s, 1 H), 2.79 (q, 4 H), 4.75 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.21 (dd, 1 H). 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다: **(2,6-디메틸페닐)메탄올.** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (t, 1 H, OH), 2.41 (s, 6 H), 4.72 (d, 2 H), 7.0-7.15 (m, 3 H).

[0220] **파트 2: 할로-치환된 벤조에이트 에스테르로부터 알킬-치환된 벤조에이트 에스테르의 합성을 위한 대표적인 절차.**

[0221] **메틸 2,4-디에틸벤조에이트.** 질소 하 -20°C에서 THF(100mL) 중 Fe(acac)<sub>3</sub>(0.34g, 0.96mmol), 메틸 2,4-디클로로벤조에이트(4.0g, 19.6mmol), 및 N-메틸-2-피롤리디논(8mL)의 혼합물에 약 5분에 걸쳐 에틸마그네슘 브로마이드(40.0mL, 40.0mmol)의 테트라하이드로푸란(THF) 용액(1.0M)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도로 점차적으로 가온하면서 교반하였다. 추가 17시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 감압 하에서 펌프 건조시켰다. 갈색 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/헵탄)로 정제하여 투명한 오일로서 1.2g의 원하는 생성물(수율 32%)과 함께 1.1g의 메틸 4-에틸벤조에이트를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (t, 3 H), 1.20 (t, 3 H), 2.66 (q, 2 H), 2.92 (q, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.15 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H).

[0222] **파트 3: 알킬-치환된 벤젠으로부터 알킬-치환된 벤즈알데히드의 합성을 위한 대표적인 절차.**

[0223] **2,5-디이소프로필벤즈알데히드.** 자기 교반봉을 구비한 200mL 1구 RBF 내에서, 1,4-디이소프로필벤젠(4g, 25mmol)을 50mL의 클로로포름에 용해시켰다. 이 용액에 5분에 걸쳐 시린지를 통해 SnCl<sub>4</sub>(11.5g, 5.2mL, 4.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서 Cl<sub>2</sub>CHOMe(2.8g, 24mmol)를 15분에 걸쳐 시린지를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간(RT) 동안 교반하고, 반응 진행 후 GC/MS가 뒤따랐다. 70mL의 물을 첨가하고 10분 동안 혼합물을 교반하여 반응물을 급랭시켰다. 유기 층을 분리하고, 3N HCl(2 x 50mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4g의 조 생성물을 얻었다. 이것에 80g의 실리카 및 이동상으로서 100% 헵탄 내지 95:5 헵탄:EtOAc를 사용한 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 2.4g의 생성



물을 얻었다(수율 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ . 1.17 (d, 6 H), 1.25 (d, 6 H), 2.9 (칠중선, 1 H), 4.9 (칠중선, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 10.35 (s, 1 H).

[0224] 상기 절차에 기초하여 하기 화합물을 제조하였다: **3,4-디에틸벤즈알데히드**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ . 1.21 (m, 6 H), 2.72 (q, 4 H), 7.41 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H).

[0225] **파트 4: 알킬-치환된 벤즈알데히드로부터 알킬-치환된 벤질 알코올의 합성을 위한 대표적인 절차.**

[0226] **(2,5-디이소프로필페닐)메탄올**. 자기 교반봉 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 2구 RBF 내에서, 2,5-디이소프로필벤즈알데히드(1.7g, 9mmol)를 30mL의 EtOH에 용해시키고, NaBH<sub>4</sub>(0.37g, 10mmol)를 20분에 걸쳐 첨가하였다(분획으로). RT에서 18시간 교반 후, 회전 증발기 상에서 약 95%의 용매를 제거하고, 이어서 5mL의 0.5M HCl을 첨가하고, 생성물을 25mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 15mL의 H<sub>2</sub>O 및 15mL의 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 조 생성물을 얻었다. 이 물질에 이동상으로서 헵탄: EtOAc를 사용한 크로마토그래피를 수행하여 1.1g의 순수한 생성물을 얻었다. 수율 65%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.3 (d, 12 H), 2.8 (칠중선, 1 H), 3.2 (칠중선, 1 H), 5.7 (s, 2 H), 7.1-7.3 (m, 3 H).

[0227] **파트 5: 디브로모벤질 알코올로부터 알킬-치환된 벤질 알코올의 합성을 위한 대표적인 절차.**

[0228] **(3,5-디에틸페닐)메탄올**. 건조 THF(10mL) 중 3,5-디브로모벤질 알코올(1g, 3.8mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)[0.07당량]의 냉각된(드라이 아이스) 혼합물에 1.1M Et<sub>2</sub>Zn(15mL, 16mmol, 4.4당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 RT로 가온시키고, 45°C에서 교반하였다(프로그램밍된 블록 온도, 하룻밤). 반응 완료(출발 물질 및 모노알킬화 생성물의 소멸) 후, 추가의 1.1M Et<sub>2</sub>Zn(10mL, 11mmol, 2.9당량)을, 45°C에서 계속 교반하면서(다시 하룻밤), 첨가하였다. 냉각 후, 이어서 반응 혼합물을 묽은 HCl 및 헵탄/EtOAc(2:1; 약 200mL)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(10% EtOAc/헵탄)는 0.33g(수율 53%)의 표제 생성물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (t, 6 H), 1.65 (br s, 1 H), 2.61 (q, 4 H), 4.66 (s, 2 H), 6.95-7.05 (m, 3 H).

[0229] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0230] **(2,5-디에틸페닐)메탄올**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (t, 6 H), 1.50 (br s, 1 H), 2.61 (q, 2 H), 2.65 (q, 2 H), 4.70 (br s, 1 H), 7.0-7.2 (m, 3 H).

[0231] **(3,4-디에틸페닐)메탄올**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ . 1.14 (t, 3 H), 1.20 (t, 3 H), 2.62-2.70 (m, 4 H), 4.46 (d, 2 H), 5.03 (t, 1 H), 7.05-7.13 (m, 3 H).

[0232] **파트 6: 알킬-치환된 벤질 에스테르로부터 알킬-치환된 벤질 알코올의 합성을 위한 대표적인 절차.**

[0233] **(2,4-디에틸페닐)메탄올**. 질소 하 실온에서 무수 THF(20mL) 중 수소화알루미늄리튬(0.47g, 11.8mmol)의 현탁액에, 약 5분에 걸쳐 교반하면서, THF(15mL) 중 메틸 2,4-디에틸벤조에이트(1.5g, 7.8mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 (기포 발생이 정지될 때까지) 에틸 아세테이트를 서서히 첨가하여 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 1N HCl(aq) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 증발 건조시켜 투명한 오일로서 1.3g의 원하는 알코올을 얻었다(수율 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (t, 3 H), 1.17 (t, 3 H), 2.58 (q, 2 H), 2.61 (q, 2 H), 4.43 (d, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 7.05-7.11 (m, 3 H).

[0234] **파트 7: 알킬-치환된 벤질 알코올로부터 알킬-치환된 벤질 할라이드의 합성을 위한 대표적인 절차.**

[0235] **2-(클로로메틸)-1,3-디에틸벤젠**. (2,6-디에틸페닐)메탄올(1.83g, 11.1mmol), 톨루엔(20mL) 및 DMF(6방울)의 혼합물에 SOCl<sub>2</sub>(2.1g, 1.6당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 RT(1시간)에서 교반하였다. 증발 건조 후, 잔류물을 헵탄(약 50mL)에 흡수시키고, 물(약 5mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켜 1.97g(수

을 97%)의 표제 생성물을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (t, 6 H), 2.79 (q, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.20 (m, 1 H).

[0236] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0237] 1-(클로로메틸)-2,3-디메틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 7.0-7.2 (m, 3 H).

[0238] 1-(요오도메틸)-2,4-디메틸 벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (s, 6 H), 4.35 (s, 2 H), 6.9-7.05 (m, 2 H), 7.1 (d, 1 H).

[0239] 1-(클로로메틸)-3,4-디메틸 벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (s, 6 H), 4.67 (s, 2 H), 7.1-7.2 (m, 3 H).

[0240] 2-(클로로메틸)-1,3-디메틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (s, 6 H), 4.64 (s, 2 H), 7.02 (d, 2 H), 7.12 (dd, 1 H).

[0241] 2-(요오도메틸)-1,4-디메틸 벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.15 (s, 2 H), 6.9-7 (m, 2 H), 7.16 (d, 1 H).

[0242] 1-(클로로메틸)-2-에틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.3 (t, 3 H), 2.75 (q, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.1-7.35 (m, 4 H).

[0243] 1-(클로로메틸)-2,4-디에틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (m, 6 H), 2.69 (q, 2 H), 2.78 (q, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 6.98-7.10 (m, 2 H), 7.26 (m, 1H, 클로로포름 신호를 포함함).

[0244] 1-(클로로메틸)-3,4-디에틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.21 (t, 3 H), 1.25 (t, 3 H), 2.60 (q, 2 H), 2.64 (q, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 7.15-7.40 (m, 3 H).

[0245] 1-(클로로메틸)-3,5-디에틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (t, 6 H), 2.63 (q, 4 H), 4.54 (s, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 7.05 (d, 1 H).

[0246] 2-(클로로메틸)-1,4-디에틸벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (t, 3 H), 1.26 (t, 3 H), 2.61 (q, 2 H), 2.84 (q, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 7.0-7.2 (m, 3 H).

[0247] 2-(브로모메틸)-1,4-디소프로필벤젠.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1-1.2 (d, 6 H), 1.2-1.3 (d, 6 H), 2.8 (칠중선, 1 H), 3.25 (칠중선, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.1-7.3 (m, 3 H).

[0248] 1-(클로로메틸)-4-에틸벤젠 및 1-(클로로메틸)-4-이소프로필벤젠.

[0249] 실시예 5

[0250] 이미도일 클로라이드로부터 벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온의 합성을 위한 대표적인 절차.

[0251] 파트 I: 팔라듐-커플링 반응.

[0252] (Z)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온 (E1). 자기 교반봉, 응축기, 열전쌍, 및  $\text{N}_2$  주입구를 구비한 1L 3구 RBF 내에서, 조 D1(30g, 0.124mol)을 300mL의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (DME)에 용해시켰다. 이것에  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (200mL의  $\text{H}_2\text{O}$  중 21g, 0.2mol)의 용액을 첨가하고, 이어서 4-메톡시페닐 보론산(22g, 0.145mol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.2g, 8.3mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안  $\text{N}_2$  하에서 85°C 유속 내에서 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이것에 200mL의 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반

하였다. 유기 층을 분리하고, H<sub>2</sub>O(200mL) 및 염수(200mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 53g의 조 생성물을 얻었다. 이 물질에 210g의 실리카 겔 및 EtOAc/헵탄(12:88 내지 30:70 내지 50:50 내지 70:30; 총 8L의 이동상)을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 수행하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획물을 합하고 농축 건조시켜 대략 정량적인 수율로 42.7g의 순수한 생성물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.38 (s, 3 H), 3.73 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.75 (d, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.31(m, 2 H), 7.48-7.58 (m, 3 H).

[0253] (Z)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온 (E2). 자기 교반봉, 응축기, 열전쌍, 및 N<sub>2</sub> 주입구를 구비한 1L 3구 RBF 내에서, 조 D2(54g)를 360mL의 DME에 용해시켰다. 이것에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(250mL의 H<sub>2</sub>O 중 23g, 0.15mol)의 용액을 첨가하고, 이어서 4-메톡시페닐 보론산(22.7g, 0.15mol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.4g, 1.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 85°C 유욕 내에서 가열하고, 냉각시켰다 (RT). 이것에 200mL의 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 200mL H<sub>2</sub>O, 그리고 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 농축 건조시켜 68g의 조 생성물을 얻었다. 이 물질에 550g의 실리카 겔 및 25/75 내지 60/40 EtOAc/헵탄을 사용한 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획물을 합하여 21g의 순수한 생성물을 얻었으며, (TLC에 의해) 소량의 불순물을 함유하는 다른 분획물로부터 추가 20g의 생성물을 얻었다. 두 로트(lot) 모두의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 동일한 것으로 나타났다. 총 41g의 생성물이 얻어졌으며, 2단계에 걸쳐 72% 수율로 생성물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ . 3.7 (s, 3 H), 3.80 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.57 (d, 1 H), 4.85 (d, 1H), 5.57 (d, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 6.85-6.95 (m, 4 H), 7.16 (d, 1H), 7.3-7.44 (m, 4 H).

[0254] 파트 II: 벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온의 C3-알킬화.

[0255] (Z)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. THF(8mL) 중 E1(0.50g, 1.59mmol)의 교반되고 냉각된(드라이 아이스/아세톤 욕) 용액에 1M KO<sup>t</sup>Bu(2.4mL, 2.4mmol, 1.5당량)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 심적색 혼합물을 약 10분에 걸쳐 드라이 아이스/아세톤 욕에서 교반하고, 이어서 THF(2mL) 중 2-메틸벤질 브로마이드(0.46g, 2.5mmol, 1.5당량)의 용액을 서서히 첨가하였다. -78°C에서 추가 약 35분 교반 후, 반응 혼합물을 물로 급랭시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켰다(로토바프(rotovap), 이어서 고진공). 20 내지 40% EtOAc/헵탄을 사용한 실리카 겔에서의 크로마토그래피는 0.56g(수율 84%)의 표제 생성물을 제공하였다. 주목해야 할 것은, 알킬화제로서 벤질 클로라이드를 사용할 경우, 테트라부틸 암모늄 요오다이드가 저온에서 알킬화제와 함께 첨가되었다는 것이다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.5-3.65 (m, 2 H), 3.74 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.89 (dt, 2 H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.25-7.35 (m, 3 H), 7.45-7.5 (m, 3 H).

[0256] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0257] (Z)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-3-(3-브로모벤질)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (s, 3 H), 3.45-3.55 (m, 2 H), 3.67 (dd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 6.91 (d, 2 H), 7.14 (t, 1 H), 7.25-7.3 (m, 3 H), 7.33 (ddd, 1 H), 7.45-7.55 (m, 4 H).

[0258] (Z)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-3-(3-메틸벤질)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 6.88 (d, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 7.1-7.2 (m, 3 H), 7.2-7.3 (m, 3 H + CHCl<sub>3</sub>), 7.4-7.53 (m, 3 H).

[0259] (Z)-7-클로로-3-(2,6-디메틸벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (s, 6 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.87 (dd, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.98-7.04 (m, 3 H), 7.22 (미세한 d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.48 (dd, 1 H).

[0260] (Z)-7-클로로-3-(3,5-디메틸벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (s, 6 H), 3.39 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.47 (m, 3 H).

[0261] (Z)-3-(2,6-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (t, 6 H), 2.65-2.8 (m, 2 H), 2.8-2.95 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.49 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.8-3.95 (m, 4 H, 3.84에서 OMe에 대한 일중선을 포함함), 6.87 (d, 2 H), 7.04 (dd, 2 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.20 (미세한 d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.47 (dd, 1 H).

[0262] (Z)-3-(3,4-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.12 (m, 6 H), 2.45-2.75 (m, 4 H; DMSO 신호를 포함함), 3.3-3.45 (m, 2 H; 벤질 프로톤을 포함함, N-Me, 및  $\text{H}_2\text{O}$  신호), 3.69 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 6.99 (m, 3 H), 7.09 (m, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.70 (미세한 dd, 1 H).

[0263] (Z)-3-(3,5-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (t, 6 H), 2.58 (q, 4 H), 3.40 (s, 3 H), 3.52 (d, 2 H), 3.69 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.85-6.95 (m, 3 H; 6.90에서 d를 포함함), 7.02 (미세한 d, 2 H), 7.2-7.3 (m, 2 H;  $\text{CHCl}_3$  신호와 중첩됨), 7.47 (dd, 1 H), 7.53 (d, 2 H).

[0264] (Z)-3-(4-이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (d, 6 H), 2.84 (칠중선, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.85 (s, 1H), 6.89 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 7.26 (m, 4 H), 7.44-7.54 (m, 3 H).

[0265] (Z)-3-(2,5-디이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.96 (d, 3 H), 1.1 (d, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (d, 3 H), 2.8 (칠중선, 1 H), 3.17 (칠중선, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 3.70 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.9-7.2 (m, 6 H), 7.45 (d, 2 H), 7.6 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H).

[0266] (Z)-3-(3-브로모벤질)-1-(4-메톡시벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]-디아제핀-2(3H)-온.  
THF(80mL) 중 E2(6.00g, 14.2mmol)의 교반되고 냉각된(드라이 아이스/아세톤 욕) 용액에 1M  $\text{KO}^t\text{Bu}$ (21mL, 21mmol, 1.5당량)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 심적색 혼합물을 약 10분에 걸쳐 드라이 아이스/아세톤 욕에서 교반하고, 이어서 THF(15mL) 중 3-브로모벤질 브로마이드(5.10g, 21.4mmol, 1.5당량)의 용액을 서서히 첨가하였다. -78°C에서 추가 약 45분 교반 후, 반응 혼합물을 포화 염수로 급랭시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 증발시켰다(로토바프, 이어서 고진공). 10 내지 30% EtOAc/헥탄을 사용한 실리카 겔에서의 크로마토그래피는 7.08g(수율 84%)의 표제 생성물을 제공하였다. 주목해야 할 것은, 알킬화제로서 벤질 클로라이드를 사용할 경우, 테트라부틸 암모늄 요오다이드가 저온에서 알킬화제와 함께 첨가되었다는 것이다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.57 (d, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.73 (t, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.59 (d, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 6.61 (d, 2 H), 6.8-6.9 (m, 4 H), 7.2-7.45 (m, 8 H), 7.63 (미세한 d, 1 H).

[0267] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0268] (Z)-3-(2,6-디메틸벤질)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (s, 6 H), 3.50 (dd, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.90 (dd, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 6.62 (d, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.95-7.03 (m, 3 H), 7.06 (미세한 d, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H).

[0269] (Z)-3-(3,5-디메틸벤질)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.2 (s, 6 H), 3.3 (m, 2 H), 3.6 (s, 3 H), 3.7 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.8 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 6.65 (d, 2 H), 6.85 (m, 3 H), 6.95 (m, 3 H), 7.1 (s, 1 H), 7.2(d, 2 H), 7.6 (d, 1 H), 7.7 (d, 1 H).

[0270] (Z)-3-(3,4-디에틸벤질)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10 (s, 6 H; 2 메틸 기), 3.39 (m, 2 H, 벤질 양성자 및 H<sub>2</sub>O 신호를 포함함), 3.68 (s, 3 H), 3.81-3.89 (m, 4 H, N-PMB-OMe 신호를 포함함), 4.99 (d, 1 H), 5.41 (d, 1 H), 6.71 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 7.0-7.2 (m, 6 H), 7.31 (d, 2 H), 7.65 (m, 2 H)

[0271] (Z)-3-(2,6-디에틸벤질)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (t, 6 H), 2.65-2.95 (m, 4 H), 3.59 (dd, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.74 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.90 (dd, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 6.62 (d, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 7.0-7.1 (m, 3 H), 7.1-7.2 (m, 3 H), 7.32 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H).

[0272] (Z)-3-(3,4-디에틸벤질)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.

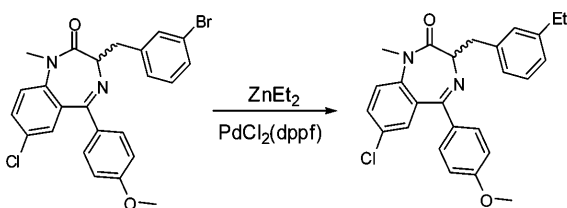
[0273] (Z)-3-(3,5-디에틸벤질)-1-(4-메톡시벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, 6 H), 2.59 (q, 4 H), 3.5-3.65 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.76 (dd, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 6.61 (d, 2 H), 6.8-6.95 (m, 5 H), 7.04 (미세한 d, 2 H), 7.10 (미세한 d, 1 H), 7.2-7.28 (m, 2 H; CHCl<sub>3</sub> 신호와 중첩됨), 7.30 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H).

[0274] (Z)-3-(4-이소프로필벤질)-7-클로로-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (d, 6 H), 2.85 (칠중선, 1 H), 3.25-3.45 (m, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75-3.85 (m, 4 H), 4.80 (d, 1 H), 5.45 (d, 1 H), 6.60 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 7.0-7.3 (m, 6 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H).

[0275] (Z)-3-(2,5-다이소프로필벤질)-1-(4-메톡시벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.1 (d, 3 H), 1.2 (d, 3 H), 1.25 (m, 6 H), 2.87 (칠중선, 1 H), 3.2 (칠중선, 1 H), 3.6-3.7 (m, 5 H), 3.8 (m, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 4.55 (d, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 6.8 (m, 2 H), 6.9 (m, 2 H), 7.0-7.4 (m, 8 H).

[0276] 7-클로로-5-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. 7-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(90mg, 0.220mmol)을 건조 THF(2mL) 중에 용해시키고, 질소 하에서 -78℃로 냉각시켰다. 칼륨 *tert*-부톡사이드(49mg, 0.437mmol)를 한꺼번에 고체로서 첨가하고, 얻어진 적색 용액을 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 이 용액에 시린지에 의해 2-메틸벤질 브로마이드(25 μL, 0.262mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 차가운 욕을 치웠다. 추가 1시간 후(실온으로 가온됨), 반응물을 MeOH로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기 층을 물로 2회, 그리고 염수로 1회 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. hexan 중 100% hexan 대 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피는 7-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(44mg, 39%)을 제공하였다. APCI MS m/z 535.2 [M+Na<sup>+</sup>], 513.3 [M<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-6.98 (m, 11H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 7 Hz, 2 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0277] 실시예 6



[0278]

[0279] (Z)-7-클로로-3-(3-에틸벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. 건조 THF(10mL)

중 ArBr(1.21g, 2.5mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)[0.22g]의 교반되고 냉각된(드라이 아이스-아세톤 욕) 용액에 1M Et<sub>2</sub>Zn(9.3mL, 10mmol, 4당량)을 첨가하였다. RT로 가온한 후, HPLC가 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 수성 워크업(workup) 후, 크로마토그래피는 0.95g(수율 88%)의 표제 생성물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (t, 3 H), 2.62 (q, 2 H), 3.55 (d, 2 H), 3.70 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.89 (d, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 7.1-7.3 (m, 5 H), 7.4-7.55 (m, 3 H).

[0280] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

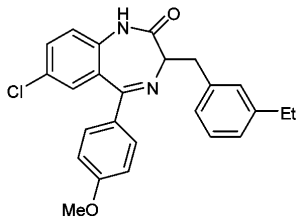
[0281] (Z)-7-클로로-3-(3-에틸벤질)-1-(4-메톡시벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (t, 3 H), 2.63 (q, 2 H), 3.55-3.65 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.80 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.59 (d, 1 H), 5.63 (d, 1 H), 6.61 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 7.04 (dt, 1 H), 7.10 (미세한 d, 1 H), 7.13-7.26 (m, 5 H), 7.30 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H).

[0282] (Z)-7-클로로-3-(3-이소프로필벤질)-5-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24/1.25 (이중선과 2회 중첩됨, 6 H), 2.88 (질중선, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.69 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.89 (d, 2 H), 7.07 (dt, 1 H), 7.13 (dt, 1 H), 7.15-7.3 (m, 4 H; CHCl<sub>3</sub> 일중선을 포함함), 7.47 (dd, 1 H), 7.52 (d, 2 H).

[0283] 실시예 7

[0284] p-메톡시벤질 기의 제거를 위한 대표적인 절차

[0285] 방법 A



[0286] (Z)-3-(3-에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. MeCN(17mL) 및 H<sub>2</sub>O(3mL) 중 N1-PMB-보호된 벤조디아제피논(1g)의 용액에 질산암모늄세륨(IV)(7g)을 첨가하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 보여줄 때까지 얻어진 혼합물을 교반하고, 이어서 물, EtOAc, 그리고 헵탄으로 희석하였다. 유기 층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켜 조 고형물로 하였다. 헵탄 중 증가되는 양의 DCM/EtOAc(1:1)(최대 25:25:50 DCM/EtOAc/헵탄까지)를 사용한 크로마토그래피는 0.55g(수율 57%)의 표제 생성물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (t, 3 H), 2.57 (q, 2 H), 3.2-3.4 (m, 2 H), 3.7-3.8 (m, 4 H; 3.79에서 OMe 일중선을 포함함), 7.0-7.1 (m, 3 H), 7.1-7.35 (m, 5 H), 7.39 (d, 2 H), 7.71 (dd, 1 H), 10.9 (br s, 1 H).

[0288] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0289] (Z)-3-(2,5-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.21 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.23-3.37 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 6.86-7.4 (m, 9 H), 7.55 (dd, 1 H), 10.65 (s, 1 H).

[0290] (Z)-3-(3,5-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.25 (s, 6 H), 3.25 (m, 2 H), 3.85 (m, 4 H), 6.8-7.8 (m, 10 H), 10.9 (s, 1 H).

[0291] (Z)-3-(4-이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (d, 6 H), 2.85 (칠중선, 1 H), 3.25-3.38 (m, 2 H), 3.8 (br s, 4 H), 6.95-7.50 (m, 10 H), 7.73 (dd, 1 H), 10.9 (s, 1H).

[0292] **방법 B**

[0293] (Z)-3-(2,6-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. PMB-보호된 벤조디아제피논(0.78g, 1.45mmol), 아니솔(25mL), 및 AlBr<sub>3</sub>(3.8g)의 혼합물을 85℃(1시간)에서 교반하고, 냉각시키고, 이어서 얼음으로 처리하고, EtOAc 및 헵탄으로 회석하였다. 유기 층을 제거하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 약 2mL의 부피로 하고, 크로마토그래피를 수행하여(최대 50% EtOAc/헵탄까지 단계식 구배) 수율 89%로 표제 생성물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (s, 6 H), 3.43 (dd, 1 H), 3.65-3.9 (m, 5 H; 3.82에서 OMe 일중선을 포함함), 6.88 (d, 2 H), 7.0-7.1 (m, 4 H), 7.2-7.3 (m, 1 H; CHCl<sub>3</sub> 신호와 중첩됨), 7.32 (d, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.9 (s, 1 H).

[0294] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0295] (Z)-3-(2,6-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (t, 6 H), 2.7-3.0 (m, 4 H), 3.51 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.75-3.9 (m, 4 H; 3.83에서 OMe 일중선을 포함함), 6.86 (d, 2 H), 7.0-7.2 (m, 4 H), 7.2-7.3 (m, 1 H; CHCl<sub>3</sub> 신호와 중첩됨), 7.32 (d, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.96 (br s, 1 H).

[0296] (Z)-3-(3,4-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (m, 6 H), 2.45-2.75 (m, 4 H; DMSO 신호를 포함함), 3.2-3.35 (m, 2 H; 벤질 양성자 및 H<sub>2</sub>O 신호를 포함함), 3.65 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.99 (d, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.21-7.27 (m, 2 H), 7.38 (d, 2 H), 7.62 (미세한 dd, 1 H), 10.71 (s, 1 H).

[0297] (Z)-3-(3,5-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (t, 6 H), 2.60 (q, 4 H), 3.51 (d, 2 H), 3.72 (t, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 6.85-6.95 (m, 3 H), 7.0-7.1 (m, 3 H), 7.29 (미세한 d, 1 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 8.32 (br s, 1 H).

[0298] (Z)-3-(2,5-디이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. MS, m/z = 475.2 [M + 1].

[0299] **방법 C**

[0300] 7-클로로-5-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. 7-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(44mg, 0.086mmol)을 질소 하에서 디클로로에탄(1mL)에 용해시키고, 200 μL의 아니솔에 이어 AlCl<sub>3</sub>(69mg, 0.515mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 2.5시간 동안 85℃로 가열하고, 이어서 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 얼음으로 회석하였다. 이 2상 혼합물을 20분 동안 격렬하게 교반하고, 이어서 배분하였으며, 유기 층을 물로 2회, 이어서 염수로 1회 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 역-추출하고, 합한 유기 추출물을 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(헥산 중 5%-30%-40%-50% 에틸 아세테이트)는 황색 고형물로서 표제 화합물(27mg, 80%)을 제공하였다. APCI MS m/z 415.1 [M+Na<sup>+</sup>], 393.1 [M+H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 7.61-7.16 (m, 11H), 3.91 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

[0301] 실시예 8

[0302] *p*-메톡시벤질 기의 *O*-탈메틸화를 위한 대표적인 절차.

[0303] (Z)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(20mL) 중 ArOMe 전구체(0.6g, 1.4mmol)의 용액에 EtSH(7mL), 그리고 이어서 AlBr<sub>3</sub>(1.7g, 6.3mmol, 4.5당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이어서 얼음(20g)으로 처리하고, 1시간 후에 여과하였다. 얻어진 고형

물을 50% DCM/헵탄으로 분쇄하고, 이어서 진공 건조시켜 담황색 고형물로서 445 mg(수율 80%)의 표제 생성물을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.31 (s, 3 H), 3.25-3.45 (m, 2 H), 3.73 (dd, 1 H), 6.80 (d, 2 H), 7.02-7.18 (m, 3 H), 7.2-7.3 (m, 5 H), 7.64 (dd, 1 H), 10.0 (br s, 1 H), 10.7 (br s, 1 H). MS,  $m/z$  391.7 [M+1]

[0304] 상기 절차에 적절한 대체를 행하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0305] (Z)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-3-(2-메틸벤질)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.32 (s, 3 H), 3.3-3.5 (m, 5 H; 3.36에서 NMe에 대한 일중선을 포함함), 3.90 (t, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.20 (m, 1 H), 7.29 (미세한 d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1H), 9-11 (br s, 1 H). MS,  $m/z$  405.3 [M+1].

[0306] (Z)-3-(2,3-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.18 (d, 6 H; 2개의 메틸 기), 3.35-3.5 (m, 2 H;  $\text{H}_2\text{O}$  신호를 포함함), 3.65 (t, 1 H), 6.78 (d, 2 H), 6.98 (d, 2 H), 7.09 (t, 1 H), 7.22-7.27 (m, 4 H), 7.62 (dd, 1 H), 9.92 (br s, 1 H), 10.7 (s, 1 H). MS,  $m/z$  405.2 [M+1]

[0307] (Z)-3-(2,6-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.32 (s, 6 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.55-3.7 (m, 2 H), 6.77 (d, 2 H), 6.98 (s, 3 H), 7.13 (d, 2 H), 7.18 (미세한 d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 9.92 (br s, 1 H), 10.7 (s, 1 H); MS,  $m/z$  405.2 [M+1].

[0308] (Z)-3-(2,6-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.31 (s, 6 H), 3.20 (dd, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.6-3.7 (m, 2 H), 6.78 (d, 2 H), 6.96 (s, 3 H), 7.18 (미세한 d, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 9.97 (s, 1 H); MS,  $m/z$  419.2 [M+1].

[0309] (Z)-3-(3,5-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.33 (s, 6 H), 3.1-3.35 (m, 3 H), 3.55 (m, 1 H), 6.65 (m, 3 H), 6.90 (d, 2 H), 7.30-7.40 (m, 4 H), 7.60 (dd, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H); MS,  $m/z$  405.2 [M+1].

[0310] (Z)-3-(3,5-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20 (s, 6 H), 3.24-3.31 (m, 5 H), 3.61 (m, 1 H), 6.78-6.90 (m, 5 H), 7.22 (d, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 9.98 (s, 1 H); MS,  $m/z$  419.3 [M+1].

[0311] (Z)-3-(3,4-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.18 (미세한 d, 6 H), 3.15-3.45 (m, 2 H; 물 신호를 포함함), 3.59 (t, 1 H), 6.80 (d, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.28 (d, 2 H), 7.59 (미세한 dd, 1 H), 9.98 (br s, 1 H), 10.65 (s, 1 H); MS,  $m/z$  405.8 [M+1].

[0312] (Z)-3-(2,6-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.09 (t, 6 H), 2.6-2.9 (m, 4 H), 3.27 (m,  $\text{H}_2\text{O}$  신호와 중첩됨), 3.51 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 6.77 (d, 2 H), 6.96-7.2 (m, 6 H), 7.26 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 9.93 (br s, 1 H), 10.7 (s, 1 H); MS,  $m/z$  433.2 [M+1].

[0313] (Z)-3-(2,6-디메틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.07 (t, 6 H), 2.6-2.85 (m, 4 H), 3.2-3.4 (m, C-3 메틸 양성자, NMe, 및  $\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 신호를 포함함), 3.5-3.7 (m, 2 H), 6.78 (d, 2 H), 6.94-7.02 (m, 2 H), 7.08 (dd, 1 H), 7.18 (미세한 d, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 9.97 (s, 1 H); MS,  $m/z$  447.3 [M+1].



- [0314] (Z)-3-(3,4-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.07 (m, 6 H), 2.48-2.69 (m, 4 H, DMSO 신호를 포함함), 3.20-3.45 (m, 벤질 양성자 및 H<sub>2</sub>O에 대한 신호를 포함함), 3.64 (미세한 dd, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.2-7.25 (m, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 7.60 (미세한 dd, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H); MS, m/z 433.3 [M+1].
- [0315] (Z)-3-(3,4-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.07 (m, 6 H), 2.48-2.59 (m, 4 H, DMSO 신호를 포함함), 3.25-3.33 (m, 벤질 양성자, NMe, 및 H<sub>2</sub>O에 대한 신호를 포함함), 3.64 (미세한 dd, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.23 (미세한 d, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.68 (미세한 dd, 1 H), 9.97 (s, 1 H); MS, m/z 447.2 [M+1].
- [0316] (Z)-3-(3,5-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (t, 6 H), 2.55 (q, 4 H), 3.25-3.4 (m, 2 H), 3.88 (br t, 1 H), 6.85-6.92 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 7.27-7.35 (m, 4 H), 7.75 (dd, 1 H), 10-11 (br s), 11.03 (br s, 1 H); MS, m/z 433.3 [M+1].
- [0317] (Z)-3-(3,5-디에틸벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (t, 6 H), 2.52 (q, DMSO 다중선과 중첩됨), 3.30 (t, 2 H), 3.68 (t, H<sub>2</sub>O 신호와 중첩됨), 6.78-6.86 (m, 3 H), 6.96 (미세한 d, 1 H), 7.22 (미세한 d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 10.00 (br s, 1 H); MS, m/z 447.3 [M+1].
- [0318] (Z)-3-(4-이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.15 (d, 6 H), 2.82 (칠중선, 1 H), 3.24-3.38 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.10-7.30 (m, 8 H), 7.59 (dd, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H); MS, m/z 419.3 [M+1].
- [0319] (Z)-3-(4-이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (d, 6 H), 2.84 (칠중선, 1 H), 3.26-3.41 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 7.10-7.40 (m, 7 H), 7.63 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 10.2 (br s, 1 H); MS, m/z 433.3 [M+1].
- [0320] (Z)-3-(2,5-디이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (d, 3 H), 1.12 (d, 3 H), 1.17 (d, 3 H), 1.19 (d, 3 H), 2.81 (칠중선, 1 H), 3.18 (칠중선, 1 H), 3.37 (d, 2 H), 3.58 (t, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 7.04 (dd, 1 H), 7.12-7.26 (m, 6 H), 7.60 (dd, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H); MS, m/z 461.4 [M+1].
- [0321] (Z)-3-(2,5-디이소프로필벤질)-7-클로로-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (d, 3 H), 1.12 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (d, 3H), 2.80 (칠중선, 1 H), 3.15 (칠중선, 1 H), 3.39 (m, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 6.76 (d, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.20 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.58-7.7 (m, 2 H), 9.97 (s, 1 H); MS, m/z 475.2 [M+1].

[0322] 실시예 9

[0323] C5-플루오로페닐-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온의 제조를 위한 대표적인 팔라듐 커플링 절차.

[0324] (Z)-7-클로로-3-(3,4-디에틸벤질)-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. 10mL 밀봉관을 (E)-5,7-디클로로-3-(3,4-디에틸벤질)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(0.25g, 0.505mmol, 1당량), 4-플루오로페닐보론산(0.071g, 0.505mmol, 1당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.2당량), PPh<sub>3</sub>(0.2당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2당량) 및 DMF(3mL)으로 충전하였다. 이 관을 진공화하고, 질소 가스로 플라싱하고, 1.5시간 동안 100℃에서 유욕 내에 넣어 두었다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10mL) 및 물(5mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 층들을 분리하고, 유기상을 염수(3 x 10mL)로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고,

여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, 70:30 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 오일을 얻었다. 이 오일을 아세토니트릴(3mL) 및 물(1mL)의 혼합물에 용해시키고, 용액을 하룻밤 냉동-건조시켜 순백이 아닌 고형물로서 (Z)-7-클로로-3-(3,4-디에틸벤질)-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(0.12g, 43%)을 얻었다: mp 54 내지 56°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.41-7.22 (m, 4H), 7.18-6.98 (m, 6H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 4H), 1.26-1.12 (m, 6H); APCI MS m/z 556 [M+H<sup>+</sup>].

[0325] 실시예 10

[0326] **염화알루미늄을 사용한 탈메틸화를 위한 대표적인 절차.**

[0327] (Z)-7-클로로-3-(3,4-디에틸벤질)-5-(4-플루오로페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온. 아니솔(3mL) 중 (Z)-7-클로로-3-(3,4-디에틸벤질)-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(0.1g, 0.18mmol)의 교반된 용액에 염화알루미늄(0.144g, 1.08mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 85°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 얼음/물(10mL) 및 에틸 아세테이트(20mL)의 혼합물에 붓고, 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)로 정제하여 오일을 얻었으며, 이것을 아세토니트릴(3mL) 및 물(1mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액을 하룻밤 동결-건조시켜 순백이 아닌 고형물로서 (Z)-7-클로로-3-(3,4-디에틸벤질)-5-(4-플루오로페닐)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온을 얻었다: mp 88 내지 90°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.13-7.01 (m, 3H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.56 (오중선, J = 7.3 Hz, 4H), 1.13 (q, J = 7.2 Hz, 6H); APCI MS m/z 435 [M+H<sup>+</sup>].

[0328] 실시예 11

[0329] 화학명이 (Z)-7-클로로-3-(2,6-디메틸벤질)-5-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온(즉, "화합물 H")인 화합물을 14개의 올-트랜스 레티노산(RA)에 의해 유도된 표피 과형성의 독성 및 억제에 대하여 평가하였다.

[0330] **일반적 절차:**

[0331] **사람 피부.** 건선을 가진 사람 피부 기증자로부터 전-두께 건선성 플라크 피부의 복제 6 mm 펀치 생검을 획득하였다. 이식 연구에 이들 생검을 사용하였다. 비-건 μ 선성 기증자로부터의 태양-보호된 (힙) 피부의 6 mm 펀치 생검을 대조로서 획득하였다. 추가적으로, 기관 배양 연구에 사용하기 위해 정상 기증자로부터 태양-보호된 힙 피부의 복제 2 mm 전-두께 펀치 생검을 획득하였다.

[0332] **사람 피부 기관 배양.** 생검 즉시, 복제 2 mm 펀치 생검(비-건선성 피부만)을 케라티노사이트 기본 배지(Keratinocyte Basal Medium, KBM)(Lonza, 미국 메릴랜드주 워커스빌 소재)로 이루어진 배양 배지 중에 침지하였다. KBM은 MCDB-153 배지의 저 Ca<sup>2+</sup>, 무혈청 변형물이다. 그것은 CaCl<sub>2</sub>로 보충되어 최종 Ca<sup>2+</sup> 농도가 1.4mM에 도달하였다. 추가의 처리를 하거나 하지 않고서(RA 및/또는 화합물 H) 400μl의 Ca<sup>2+</sup>-보충된 KBM이 담긴 24웰 디시의 웰에서 생검을 인큐베이션하였다. 배양물을 95% 공기 및 5% CO<sub>2</sub>의 분위기 하에 37°C에서 인큐베이션하였다. 조직을 최소한의 용적의 배지 내에 유지하는 것 외에는, 엄격한 공기-액체 계면을 확보하기 위해서 어떠한 것도 추가로 행해지지 않았다. 8일 동안 인큐베이션하였으며, 이때 배지의 변화 및 새로운 처리가 격일로 제공되었다. 인큐베이션 기간의 종료 시점에, 10% 완충 포르말린 중에 조직을 고정하고, 헤마톡실린 및 에로신으로 염색 후 조직학적으로 검사하였다. 정기적으로, 각각의 블록으로부터 3 내지 6개의 조직 절편을 만들었다. 각각의 조직 절편 내 수 개의 부위에서 표피 두께 측정을 수행하였다(진피-표피 접합부로부터 표피의 생존부(viable portion)의 상부까지의 거리). 여기에 채용된 기관 배양 절차는 과거에 개시되었다(문헌[Varani *et al.* (1993) *Amer. J. Pathol.* 142:189-198]; 및 문헌[Varani *et al.*, (1994) *J. Clin. Invest.* 94:1747-

1753]). 화합물 H의 독성을 평가하기 위해서, 조직을 조직학적으로 검사하고, 괴사를 0 내지 4+ 척도로 평가하였는데, 이때 0은 대조로부터 전혀 변화 없음을, 그리고 4+는 표피의 완전한 괴사임을 나타내었다(n=6). 1 이하의 점수를 정상으로 잡았다.

[0333] **결과:** 화합물 H는 0.5 μM 또는 1.0 μM의 용량에서 어떠한 검출가능한 독성도 없었다. 화합물 H의 2.0 μM 용량에서 약간의 독성이 관찰되었다. RA-유도된 표피 과형성의 억제를 표피 두께의 퍼센트 감소로 측정하였다(n=3). RA 부재 하의 평균 표피 두께는 70 내지 90 μm이었으며, 한편 RA에 노출된 세포에서의 평균 표피 두께는 275 μm이었다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 화합물 H는, 표피 두께의 감소에 의해 측정했을 때, RA 단독에 노출된 세포에 비하여 레티노이드-유도된 과형성에 있어서 감소를 가져왔다.

**표 3**

[0334] 화합물 H에 의한 RA-유도된 표피 과형성의 억제.

화합물 H의 용량 (μM)	독성	레티노이드-유도된 과형성에 있어서의 퍼센트 감소 (%)
0.5	검출되지 않음	40 + 10
1.0	검출되지 않음	48 + 15
2.0	2.0 + 0.5	95 초과

[0335] 실시예 12

[0336] **일반적 절차:**

[0337] 단층 배양에서의 사람 표피 케라티노사이트 및 진피 섬유모세포. 표피 케라티노사이트를 앞서 기재된 바와 같이 새로운 조직 생검으로부터 단리하였다(Varani *et al.*, (1994) J. Clin. Invest. 94:1747-1753). 1차 및 초기 계대 세포를 케라티노사이트 성장 배지(KGM)(Lonza) 중에 유지하였다. KGM은 KBM과 동일한 기본 배지를 함유하지만, 0.1ng/mL EGF, 0.5 μg/mL 인슐린, 및 0.4% 소 하수체 추출물을 포함한 성장 인자들의 혼합물로 추가로 보충된다. 저-계대(low-passage) 케라티노사이트의 사용에 더하여, 우리는 또한 일부 실험에서 무한증식 사람 표피 케라티노사이트의 HaCat 주(line)를 사용하였다. 이 무한증식 케라티노사이트를 저-계대 케라티노사이트로서 정확히 취급하였다.

[0338] 동일한 조직으로부터 획득된 섬유모세포를, 배양 배지로서 비필수 아미노산 및 10% 소 태아 혈청으로 보충된 돌베코의 변형 최소한의 필수 배지(DMEM-FBS)를 사용하여 단층 배양으로 성장시켰다. 케라티노사이트 및 섬유모세포 둘 모두 95% 공기 및 5% CO<sub>2</sub>의 분위기 하에 37°C에서 유지하였다. 세포를 트립신/에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)에 노출시켜 계대배양하고, 계대 2 내지 4에서 사용하였다.

[0339] 증식 분석. 배양 배지로서 KGM을 사용하여 24웰 플레이트 내에 4x10<sup>4</sup> 세포/웰을 시딩(seeding)하여 케라티노사이트 증식을 분석하였다. 세포를 부착시킨 후(하룻밤), 세포를 세척하고 제로 시간 계수를 위해 삼중 샘플을 수집하였다. 이어서, 남아 있는 세포를 표 3에 나타낸 바와 같이 상이한 농도의 시험 시약을 함유한 KGM 중에서 인큐베이션하였다. DMSO는 음성 대조로서의 역할을 하였다. 2일째에, 트립신/EDTA를 사용하여 세포를 유리시키고, 입자 계수기(Coulter Electronics, 미국 플로리다주 하일리아 소재)를 사용하여 이들 세포를 나열하여 증식을 측정하였다. 1.4mM Ca<sup>2+</sup>로 보충된 KBM을 배양 배지로서 사용한 것을 제외하고는, 유사한 방법으로 섬유모세포 증식 연구를 수행하였다.

[0340] **결과:**

[0341] 세포 증식 분석의 결과가 표 4에 나타나 있다. KC는 사람 케라티노사이트를 말한다. HFF는 사람 포피 섬유모세포를 말한다. cLogP 값은 ChemDraw (CambridgeSoft)를 사용하여 계산하였다.

표 4



화합물	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	cLogP	세포	시험 화합물의 농도 (μM)당 세포의 퍼센트 억제					
						10	5	1	0.5	0.1	0.05
1	CH <sub>3</sub>	2,6-디메틸벤질	OH	5.57	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
2	CH <sub>3</sub>	3,5-디메틸벤질	OH	6.38	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 이상	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
3	H	2,6-디에틸벤질	OH	6.58	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
4	CH <sub>3</sub>	3,4-디에틸벤질	OH	6.48	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만

[0342]

화합물	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	cLogP	세포	시험 화합물의 농도 (μM)당 세포의 퍼센트 억제					
						10	5	1	0.5	0.1	0.05
5	H	3,5-디에틸벤질	OH	6.63	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 이상	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
6	CH <sub>3</sub>	3,5-디에틸벤질	OH	5.85	KC	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
7	H	4-이소프로필벤질	OH	6	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 이상	20 미만	20 미만	20 미만
8	CH <sub>3</sub>	4-이소프로필벤질	OH	7.23	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 이상	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
9	H	2,5-디이소프로필벤질	OH	7.37	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 이상	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
10	CH <sub>3</sub>	2,5-디이소프로필벤질	OH	5.46	KC	90 이상	90 이상	20 이상	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
11	H	3,4-디에틸벤질	F	7.11	KC	90 이상	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만
					HFF	90 이상	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만	20 미만

[0343]

[0344]

세포 증식 분석으로부터의 데이터에 기초하여, 화합물 H는 사람 케라티노사이트 세포의 증식에 대해서는 EC<sub>50</sub>이 0.7±0.1 μM이며, 사람 포피 섬유모세포의 증식에 대해서는 EC<sub>50</sub>이 1.4±0.3 μM이다.

[0345]

실시예 13

[0346]

본 명세서에 개시된 화합물은 ATP 합성 및 ATP 가수분해를 측정함으로써 F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP아제에 대한 활성에 대하여 시험할 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 라모스(Ramos) 세포에 대한 세포독성에 대하여 평가할 수 있다. 라모스 세포에서의 F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP아제 및 세포독성에 의한 ATP 합성 및 가수분해의 억제는 문헌[K. M. Johnson *et al.* in *Chemistry & Biology* (2005) Vol. 12, pp. 485-496]에 개시된 바와 같이 측정할 수 있다. 이러한 절차들을 이용한 7-클로로-5-(4-플루오로페닐)-3-(2-메틸벤질)-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온의 시험은 이 화합물이 ATP아제에 의한 ATP 합성을 억제함에 있어서는 IC<sub>50</sub>이 9.1 μM이며, 라모스 세포의 죽음을 유발함에 있어서는 EC<sub>50</sub>이 7.9 μM임을 나타내었다.

[0347]

**참조에 의한 포함**

[0348]

본 명세서에 언급된 각각의 특허 문헌 및 과학적 논문의 개시 내용 전체는 모든 목적을 위하여 참조로 포함된다.

[0349] 균등물

[0350] 본 발명은 본 발명의 사상 또는 본질적 특징을 벗어남 없이 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다. 따라서, 상기의 실시 형태는 모든 점에서 본 명세서에 개시된 본 발명을 제한한다기보다는 예시적인 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 설명에 의해서라기 보다는 첨부된 특허청구범위에 의해 표시되며, 특허청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 속하는 모든 변화는 여기에 포함되는 것으로 의도된다.