

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C07D 223/18

C07D 243/10

(45) 공고일자 1989년05월08일

(11) 공고번호 특 1989-0001545

(21) 출원번호

특 1989-0001999(분할)

(65) 공개번호

(22) 출원일자

1989년02월20일

(43) 공개일자

(62) 원출원

특허 특 1982-0002240

원출원일자 : 1982년05월19일

(30) 우선권주장

P 31 19874.0 1981년05월19일 독일(DE)

(71) 출원인

닥터 칼 토마 게젤샤프트 미트 베슈랭크트 하프퉁 라우디엔, 좀머

독일연방공화국 데-7950 비베라하, 안 데어리스

(72) 발명자

만프레드 라이펜

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 암리스빌 스트라세 7

요아힘 하이데르

독일연방공화국 데-7951 바르트하우젠, 암 향 3

노르베르트 하우엘

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 헨델스트라세 12

풀크하르트 아우스텔

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 카펠렌베크 7

볼프강 에베르라인

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 오베레아우 6

발테르 코빈게르

오스트리아 아-1121 비인, 벨고페르가세 27

크리스티안 릴리

오스트리아 아-1130 비인, 한시 니이제 베크 12

클라우스 놀

독일연방공화국 데-7951 바르트하우젠, 임 쉐브리크 3

헬무트 피이페르

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 카펠렌베크 5

게르트 크뤼게르

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 긴스테르할데 30

요한네스 켕크

독일연방공화국 데-7950 비베라하 1, 탈펠트스트라세 27

(74) 대리인

이병호

**심사관 : 박병석 (책자공보 제1568호)****(54) 벤자제핀 유도체의 제조방법****요약**

내용 없음.

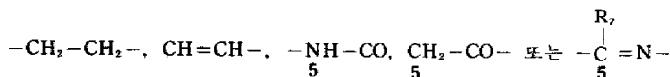
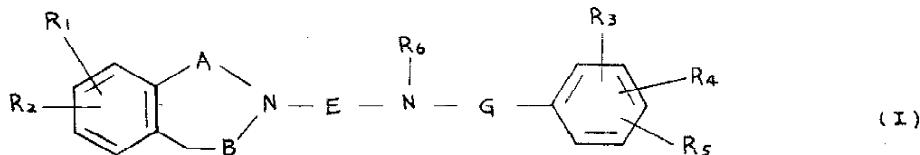
**영세서**

[발명의 명칭]

벤자제핀 유도체의 제조방법

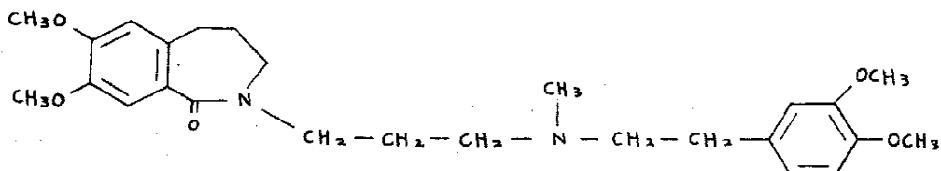
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 부작용이 적으면서 장시간 심박도를 강력하게 감소시키는 효과를 갖는 일반식(I)의 신규한 벤자제핀 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.



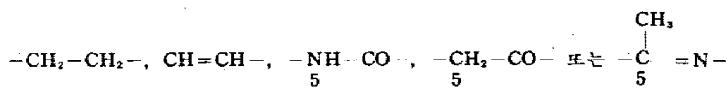
상기식에서, A는 내지 3의 알킬 그룹이다)을 나타내고, B는 메틸렌 또는 카보닐 그룹을 나타내거나 ; A는- $\text{CO-CO-}$ 그룹을 나타내고, B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; E는 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 에틸렌, n-프로필렌 또는 n-부틸렌 그룹, 2-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-프로필렌 그룹, 또는 2-위치나 3-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-부틸렌 그룹을 나타내고 ; G는 탄소수 1내지 3개의 알킬 그룹으로 임의 치환된 메틸렌 또는 에틸렌 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 동일하거나 다르며 하이드록시 그룹, 알킬, 알콕시 또는 페닐알콕시 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 라디칼 중의 하나가 또한 수소원자를 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌 디옥시 그룹을 나타내며 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 동일하거나 상이하며 수소원자, 할로겐 원자, 하이드록시그룹, 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹 또는 시아노 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub> 라디칼중의 하나가 또한 니트로 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내며 ; R<sub>5</sub>는 수소원자, 알킬, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 알콕시카보닐아미노 또는 비스(알콕시카보닐)아미노 그룹(여기에서 알킬부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, 트리플루오로메틸 그룹으로 치환된 메틸아미노 또는 에틸아미노 그룹을 나타내며 ; R<sub>6</sub>는 수소우너자, 알킬, 페닐알킬, 알카노일 또는 알콕시카보닐 그룹(여기에서 알킬부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)를 나타내거나, 탄소수 3 내지 5의 알케닐 그룹을 나타낸다. 즉, 본 발명은 일반식(I)의 신규한 벤자제핀 유도체, 그의 산부가염, 특히 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산과, 염, 그의 제조방법 및 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

영국특허 제1, 548, 844호에는 하기 구조식의 화합물과 이의 생리학적으로 허용되는 산부가염이 기술되어 있는데, 그중에서도 특히 유용한 약물학적 특성, 즉, 완만한 저혈압 효과뿐만 아니라 심박도를 선택적으로 감소시키는 효과를 갖는 물질에 대해 기술되어 있다.



상기 일반식(I)의 화합물에 있어서, R<sub>1</sub>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 벤질옥시, 1-페닐에톡시, 2-페닐에톡시 또는 3-페닐프로폭시 그룹을 나타낼 수 있고 ; R<sub>2</sub>는 수소원자, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 벤질옥시, 1-페닐에톡시, 2-페닐에톡시, 2-페닐프로폭시 또는 3-페닐프로폭시 그룹을 나타낼 수 있으며 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 동일하거나 상이하며 수소, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드원자, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 트리플루오로메틸 또는 시아노 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub> 라디칼중의 하나가 니트로 그룹을 나타낼 수 있으며 ; R<sub>5</sub>는 수소원자, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디플로필아미노, 디플로필아미노, 메틸-에틸아미노, 에틸-프로필아미노, 메틸-프로필아미노, 포르밀-아미노, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노, 메톡시카보닐아미노, 에톡시카보닐아미노, 프로폭시카보닐아미노, 이소프로폭시카보닐아미노, 비스(9-에톡시카보닐)-아미노 또는  $\beta, \beta'$ -트리플루오로에틸아미노 그룹을 나타낼 수 있고 ; R<sub>6</sub>는 수소원자, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 알릴, 부텐-2-일, 부텐-3-일, 펜테닐, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 메톡시카보닐, 에톡시사보닐, 프로폭시카보닐 또는 이소프로폭시카보닐 그룹을 나타낼 수 있으며 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, 및/또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 각각 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌디옥시 그룹을 나타낼 수 있고 ; E는 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, 1-메틸-에틸렌, 2-에틸-에틸렌, 1-프로필-에틸렌, 1-메틸-n-프로필렌, 2-메틸-n-프로필렌, 1-에닐-n-프로필렌, 3-에틸-n-프로필렌, 2-프로필-n-프로필렌, 2-메틸-n-부틸렌, 2-하이드록시-n-프로필렌, 2-하이드록시-n-부틸렌 또는 3-하이드록시-n-부틸렌 그룹을 나타낼 수 있으며 ; G는 메틸렌, 에틸리덴, 프로필리덴, n-부틸리덴, 2-메틸-프로필리덴, 에틸렌, 1-메틸-에틸렌, 2-에틸-에틸렌, 1-프로필-에틸렌 또는 2-메틸-에틸렌 그룹을 나타낼 수 있다.

바람직한 일반식(I)의 화합물 및 이의 산 부가염, 특히 생리학적으로 허용되는 유기산 또는 무기산



가의 산부가염은, A가  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\underset{5}{\text{NH}}-\text{CO}-$ ,  $-\underset{5}{\text{CH}_2}-\text{CO}-$  또는  $-\underset{5}{\text{C}}=\text{N}-$  을 나타내고, B는 메틸렌 도는 카보닐 그룹을 나타내거나 ; A가  $-\text{CO}-\text{CO}-$  그룹을 나타내고, B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; E는 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, 2-메틸-n-프로필렌 또는 2-하이드록시-n-프로필렌 그룹을 나타내고 ; G가 메틸렌, 에틸렌 또는 1-메틸-에틸렌 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub> 가 메틸, 하이드록시, 벤질옥시 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시 그룹을 나타내며 ; R<sub>2</sub> 가 수소원자, 메틸, 하이드록시 또는 메톡시 그룹을 나타내거나 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 가 함께 메틸렌디옥시 그룹을 나타내며 ; R<sub>3</sub> 가 수소, 불소, 염소 도는 브롬원자, 트리플루오로메틸, 니트로, 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹을 나타내고, R<sub>4</sub> 가 수소, 염소 또는 브롬원자, 메틸, 메톡시 또는 시아노 그룹을 나타내거나 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 가 함께 메틸렌디옥시 그룹을 나타내며 ; R<sub>5</sub> 가 수소원자, 하이드록시, 메톡시, 아미노, 아세틸아미노, 에톡시카보닐아미노, 비스(에톡시카보닐)아미노, 디메틸아미노 또는  $\beta, \beta, \beta$ -트리플루오로에틸아미노 그룹을 나타내고 ; R<sub>6</sub> 가 수소원자, 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹, 알릴, 벤질, 아세틸 또는 에톡시카보닐 그룹을 나타내는 화합물이다.

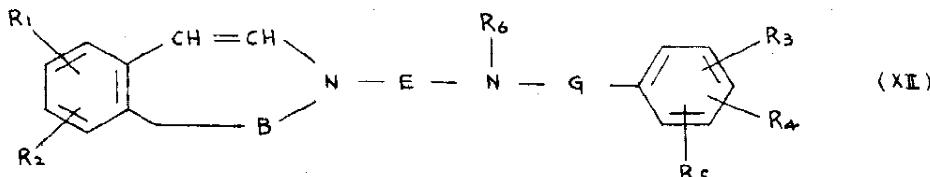
특히 바람직한 일반식(I)의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산과의 산부가염은,

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-, \text{CH}=\text{CH}- \text{ 또는 } -\underset{5}{\text{C}}=\text{N}- \end{array}$$

A는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\underset{5}{\text{NH}}-\text{CO}-$  또는  $-\text{COCO}-$  을 나타내고, B는 카보닐 그룹을 나타내거나 ; A가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\underset{5}{\text{NH}}-\text{CO}-$  또는  $-\text{COCO}-$  그룹을 나타내고 ; B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; E가 n-프로필렌 ; G가 에틸렌 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub>은 메톡시 또는 하이드록시 그룹을 나타내고 ; R<sub>2</sub>는 메톡시 그룹을 나타내며 ; R<sub>3</sub>가 메톡시 또는 트리플루오로메틸 그룹, 염소 또는 브롬원자를 나타내고 ; R<sub>4</sub>가 메톡시 그룹, 수소, 염소 또는 브롬원자이거나, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 메틸렌 디옥시 그룹을 나타내며 ; R<sub>5</sub>가 수소원자, 아미노, 또는 메톡시 그룹을 나타내고 ; R<sub>6</sub>가 수소원자, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 알릴 그룹을 나타내는 화합물이다.

본 발명에 있어서, 일반식(I)의 화합물은 하기와 같은 공정으로 제조한다.

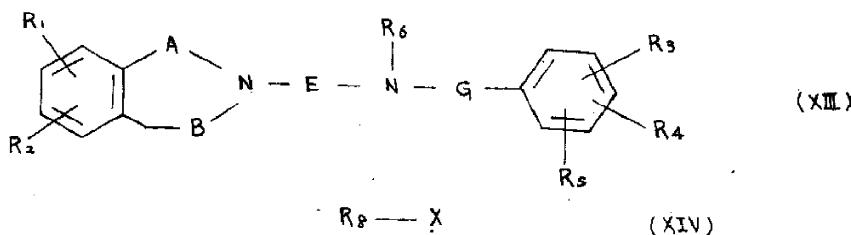
a) A가  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  그룹을 나타내고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 벤질옥시 그룹을 나타내지 않으며 R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub>는 니트로그룹을 나타내지 않고 R<sub>6</sub>가 벤질 그룹 또는 탄소수 3 내지 5의 알케닐 그룹을 나타내지 않는 일반식(I)의 화합물을 제조할 경우에는, 일반식(XII)의 화합물을 수소화시켜 제조한다 :



상기식에서, B,E,G, 및 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>는 상술된 바와같이, 단, R<sub>5</sub>가 아미노그룹을 나타내는 경우에는, R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub>는 니트로그룹을 나타내지 않는다.

이 수소화 반응은 용매 또는 용매 혼합물(예를 들면 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 빙초산)중 1 내지 7바아의 수소압, 바람직하게는 3 내지 5바아의 수소압 및 0내지 75°C, 바람직하게는 3 내지 5바아의 수소압 및 0 내지 75°C, 바람직하게는 20 내지 50°C에서 촉매(예를들면 백금 또는 팔라듐/목탄)존재하 수소로 수행한다. 일반식(XII)의 화합물에서 R<sub>6</sub>가 벤질그룹을 나타낼 경우, 이 그룹은 수소화반응이 일어나는 동시에 수소원자로 치환되거나, R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>가 벤질옥시 그룹을 나타낼 경우, 이러한 라디칼은 수소화 반응이 일어나는 동안 각각 하이드록시 그룹으로 전환된다.

b) 일반식(XIII)의 화합물을 일반식(XIV)화합물과 반응시켜 일반식(I)의 화합물을 제조한다 :



상기식에서, A,B,E,G 및 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>6</sub>는 상술된 바와같이, 단, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>4</sub> 라디칼중의 적어도 하나는 하이드록시그룹을 나타내거나, R<sub>5</sub>가 하이드록시그룹, 아미노 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬그룹이거나, R<sub>6</sub>가 수소원자일 경우에는 탄소수 3 내지 5의 알케닐그룹이거나, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>가 하이드록시 그룹이고/이거나 R<sub>6</sub>가 수소원자일 경우에는 페닐그룹으로 치환된 탄소수 1 내지 3의 알킬그룹을 나타내며 ; X는 할로겐 원자 또는 설포닐옥시그룹(예를들면 염소, 브롬 또는

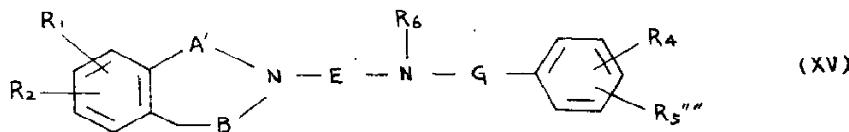
요오드원자, 메탄설포닐옥시, p-톨루엔설포닐옥시 또는 메톡시설포닐옥시 그룹과 같은 친핵적으로 교환가능한 그룹이거나, 라디칼  $R_1$  내지  $R_5$  중 적어도 하나가 하이드록시 그룹을 나타낼 경우에는  $X$ 는 라디칼  $R_6$ 의  $\alpha$ -위치에 있는 수소원자와 함께 디아조그룹을 나타내거나, 또는  $R_6$  가 수소원자를 나타내거나  $R_5$ 가 아미노 도는 알킬아미노 그룹을 나타낼 경우에는 산소원자를 나타낸다.

이 반응은 용매 또는 용매의 혼합물(예를들면 디에틸에테르, 메탄올, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 피리딘, 또는 디메틸포름아이드)중 임의로 염기(예를들면 탄산칼륨, 수산화칼륨, 칼륨 3급 부틸레이트 또는 수소화나트륨)존재하에 0 내지 150°C, 바람직하게는 20내지 120°C에서 수행하는 것이 바람직하다.

$X$ 가 친핵적으로 교환가능한 그룹일 경우에는, 이 반응은 산결합제 존재하 20 내지 80°C에서 알킬화제(예를들면 메틸 요오다이드, 디메틸설페이트, 에틸 요오다이드, 디에틸 설페이트, 프로필 브로마이드, 알릴 브로마이드, 벤질 클로라이드, 페닐에틸 브로마이드 또는 p-톨루엔 설피산 이소프로필에스테르)로 수행하는 것이 바람직하지만, 용매 부재하에 수행할 수도 있다.

$X$ 가 라디칼  $R_6$ 의  $\alpha$ -위치에 있는 수소원자와 함께 디아조그룹을 나타낼 경우에는, 하이드록시 그룹을 알킬화시키기 위해 0 내지 30°C에서 디아조메탄 또는 디아조에탄으로 수행하는 것이 바람직하며, 또는  $X$ 가 산소원자를 나타낼 경우에는, 질소원자를 알킬화시키기 위해 환원제 존재하 0 내지 120°C, 예를들면 80 내지 110°C에서 포름산으로, 또는 실온 및 pH 6 내지 7에서 나트륨 시아노보로하이드라이드로 수행한다.

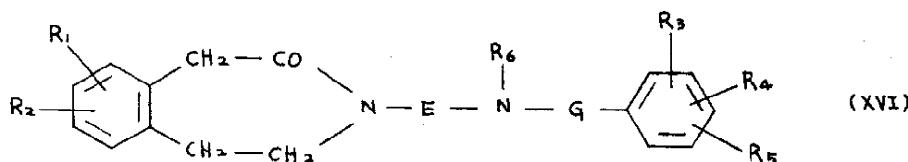
c) A가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 그룹을 나타내지 않으며  $R_3$  가 염소 또는 브롬원자를 나타내며  $R_5$  가 아미노 또는 알킬아미노그룹을 나타내는 일반식(I)의 화합물을 제조할 경우에는, 일반식(XV)의 화합물을 할로겐화시켜 제조한다 :



상기식에서 B,E,G,R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>는 상술된 바와같고 ; A'는 상술된 A와 같되, 단,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 그룹이 아니며 ; R<sub>5'''</sub>는 아미노 또는 탄소수 1 내지 3의 아미노그룹을 나타낸다.

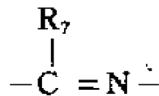
이 반응은 할로겐화제(예를들면 염소, 브롬, 트리브로모페놀브롬 또는 페닐 요오다이드 디클로라이드)로 바람직하게는 용매 또는 용매혼합물(예를들면 50 내지 100% 아세트산, 또는 테트라하이드로푸란)중 3급 유기염기 존재하, 임의로 중금속 화합물(예를들면, 산화 제2수은)존재하에 0 내지 50°C에서 수행하는 것이 적당하다. 염기 또는 염으로서 사용될 수 있는 일반식(XV)의 화합물(예를들면, 모노-, 디-또는 트리염산염) 1몰당 할로겐화제 1 또는 2몰 또는 약간 더 과량을 사용하는 것이 바람직하다. 상응하는 할로겐화 수소염이 반응이 일어나는 동안 수득되면, 이것은 직접 분리기키거나 필요한 경우 염기상에서 더 정제시킬수 있다.

d) A가  $-\text{CO}-\text{CO}-$ 그룹을 나타내고 E는 탄소수 1 내지 3의 알킬그룹으로 임의 치환된 에틸렌, n-프로필렌 또는 n-부틸렌그룹을 나타내며 B가  $-\text{CH}_2-$ 그룹을 나타내며 일반식(I)의 하합물을 제조할 경우에는, 일반식(XVI)의 화합물을 산화시켜 제조한다.



상기식에서, E,G 및 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>6</sub>는 상술된 바와같다. 이 산화는 적당한 용매 또는 혼합물(예를 들면 무, 물/디옥산, 빙초산, 물/아세트산 또는 아세산 무수물)중 0 내지 100°C, 바람직하게는 20 내지 80°C에서 산화제(예를 들면, 가망간산칼륨, 이산화세레늄 또는 나트륨 디크로메이트)로 산화시키는 것이 바람직하다.

본 발명에 따라 B가 카보닐 그룹을 나타내는 일반식(I)의 화합물이 수득될 경우에는, 이것을 환원시켜 B가 메틸렌그룹으 나타내는 상응하는 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수있고/있거나 ; A가



$-\text{CH}=\text{CH}-$  또는  $-\text{C}=\text{N}-$ 을 나타내지 않고 R<sub>6</sub>가 벤질 또는 1-페닐에틸그룹을 나타내는 일반식(I)의 화합물이 수득될 경우에는, 이것을 촉매적으로 수소화시켜 R<sub>6</sub> 가 수소원자를 나타내는 상응하는 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수 있고/있거나 ; R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub> 가 니트로 그룹을 나타내는 일반식(I)의 화합물이 수득될 경우에는, 이것을 환원시켜 R<sub>5</sub> 가 아미노그룹을 나타내는 상응하는 일반식(I)의 화합물이 수득될 경우에는, 이것을 아실화시켜 R<sub>6</sub> 가 알카노일 또는 알콕시카보닐 그룹을 나타내고/내거나 R<sub>5</sub> 가 알카노일아미노, 알콕시카보닐아미노 또는 비스(알콕시카보닐) 아미노그룹(여

기에서 알킬부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내는 상응하는 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수 있고/있거나 ; R<sub>5</sub> 가 아미노그룹을 나타내고 R<sub>6</sub> 가 수소원자를 나타내지 않으며 R<sup>3</sup> 및 R<sub>4</sub> 가 시아노그룹을 나타내지 않는 일반식(I)의 화합물이 수득될 경우에는, 이것을 상응하는 디아조늄염을 거쳐 R<sub>5</sub> 가 수소원자, 하이드록시 또는 알콕시 그룹을 나타내거나, R<sub>6</sub> 가 수소원자를 나타내고 R<sub>3</sub> 가 할로겐원자 또는 시아노그룹을 나타내는 상응하는 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 상기 후속 환원은 용매(예를 들면, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산)중 0 내지 100°C, 바람직하게는 30 내지 85°C에서 금속 수소화물(예를 들면, 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디보란으로 수행하는 것이 바람직하다. 상기 후속 환원 또는 촉매적 수소화는 용매(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 빙초산)중 촉매(예를 들면, 백금 또는 팔라듐/목탄)존재하 수소로 0 내지 75°C, 바람직하게는 20 내지 50°C 및 1 내지 7바아, 바람직하게는 3 내지 5바아의 수소압 하에서 수행한다. 여기에서 존재하는 니트로 및 시아노 그룹은 동시에 환원된다.

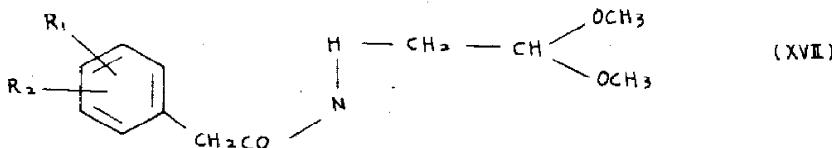
상기 후속 아실화는, 예를 들면 용매로서 동시에 작용할 수 있는 아세틸 클로라이드, 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물 또는 상응하는 클로로포르메이트(예를 들면, 에틸 클로로포르메이트)로, 임의로 용매(예를 들면, 물/테트라하이드로푸란, 디에틸에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 메틸렌 클로라이드)중 임의로 염기(예를 들면, 트리에틸아민 또는 피리딘인데, 여기에서 3급 유기염기는 동시에 용매로서 작용할 수 있다) 존재하 0 내지 100°C, 바람직하게는 실온에서 수행하지만, 용매 부재하에 수행할 수도 있다.

상기 디아조늄염(예를 들면, 플루오로보레이트, 황산중 하이드로설페이트, 하이드로클로라이드 또는 하이드로 요오다이드의 디아조늄염)의 후속 반응은, 필요할 경우 구리 또는 상응하는 제1구리염(예를 들면, 염화 제1구리/염산, 브롬화 제1구리/브롬화 수소산 또는 트리나트륨-제1구리 테트라시아나이드)존재하 pH 7 및 승온(예를 들면,, 15 내지 100°C)에서 수행하고 ; 인산과의 후속반응은 -5 내지 0°C에서 수행하는 것이 바람직하다. 여기에 필요한 디아조늄염은 적당한 용매(예를 들면, -10 내지 5°C)에서 아질산염(예를 들면, 아질산 나트륨 또는 아질산 에스테르)으로 디아조화하여 제조한다.

수득된 일반식(I)의 화합물은 또한 이의 산부가염, 특히 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산과의 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 적당한 산의 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 락트산, 시트르산, 타타르산, 석신산, 말레산 도는 푸마르산이다.

출발물질로서 사용되는 일반식(XII) 내지 (XVI)의 화합물은 문헌에 공지되어 있거나, 그자체 공지된 방법으로 수득할 수 있다.

즉, 예를 들면 일반식(XII)의 출발 화합물은 상응하는 벤자제핀을 상응하는 할로겐 화합물과 반응시킨후, 이어서 상응하는 아민과 반응시켜 수득한다. 여기에 필요한 벤자제핀은 상응하는 화합물을 폐환시켜 수득하는데, 예를 들면 일반식(VII)의 화합물을 폐환시키거나 상응하는 O-아미노화합물을 폐환시킨후 ; 임의로 촉매적으로 수소화시키고 시키거나, 카보닐그룹을 예를 들면 나트륨 보로하이드라이드/빙초산(참조 : EP-A10.007.070)으로 환원시키고/시키거나, 예를 들면 이산화세레늄으로 산화시켜 수득한다.



상기식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상술된 바와같다.

출발물질로서 사용되는 일반식(X)의 화합물은, 예를 들면 상응하는 니트로 화합물을 환원시켜 수득한다.

출발물질로서 사용되는 일반식(XIII), (XV) 또는 (XVI)의 화합물은 바람직하게는 상응하는 할로겐 화합물을 상응하는 아민과 반응시킨후, 임의로 하이드록시 그룹을 보호하는 보호 라디칼을 분해시켜 수득한다.

상술된 바와같이 일반식(I)의 신규화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산과의 산부가염은 유용한 약물학적 특성, 특히 부작용이 적으면서(예를 들면 약간의 항무스카린 효과)장시간 심박도를 감소시키는 효과 및 심장의 산소요구량 감소효과를 갖는다.

화합물 A내지 K의 생물학적 특성에 대해 화합물 L과 대조하여 하기와 같이 시험된다 :

A=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 디하이드로 클로라이드,

B=1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 하이드로클로라이드,

C=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-1,2-디온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 하이드로클로라이드,

D=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤조디아제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판,

E=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡

시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 하이드로클로라이드,

F=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판,

G=1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드,

H=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드,

I=1-[7,8-메틸렌디옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드,

J=1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-알릴-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드 및

K=1-[7,8-디메톡시-1,3-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-메틸렌디옥시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드,

L=1-[7,8-디메톡시-1,2,3,4,-테트라하이드로-5H-2-벤자제핀-1-온-2-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드,

### 1. 고양이의 심박도에 대한 효과

심박도에 대한 피검물질의 효과를 평균 체중 2.5 내지 3.5kg의 암수 7마리 고양이에서 각각의 용량에 대해 조사했다. 이 조사를 수행하기 위해, 고양이를 네부탈 30mg/kg(복강내) 및 클로랄로즈 우레탄(필요할 경우, 클로랄로즈 40mg/ml+우레탄 200mg/ml)으로 마취시킨다. 피검물질의 수용액을 복재정맥 또는 심이지장내로 주사한다.

피검물질 투여전후의 심박도를 심전도[흉곽 (chest wall)에서]로부터 유리 속도묘사기(Grass tachograph)에 의해 유리 폴리그래프(Grass Polygraph)에 기록한다.

하기 표는 실측된 값을 나타낸다 :

물질	용량(mg/kg)	심박도의 감소	한감기(분)
A	1.0 정맥내	-55%	> 120
B	1.0 "	-45%	> 120
C	1.0 "	-44%	> 90
D	1.0 "	-41%	80
E	1.0 "	-45%	> 90
F	1.0 "	-51%	> 120
L	1.0 "	-8.2%	> 13

2. 기니아 피그 외이에서의 심박도에 대한 효과 : 체중 300 내지 400g의 암수 기니아 피그로부터 적출한 자발적으로 박동하는 외이를 기관(organ)의 티로드 용액에서 시험한다. 영양액을 카보겐(95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>)과 함께 공급하고, 30°C의 항온을 유지시킨다. 수축은 유리 폴리그래프상에 철사 스트레인 계측기 (wire strain gauge)로 동일한 크기로 기록한다. 피검물질을 기관액에 여러가지 농도로 가한다. 최대 효과로부터 활성 곡선을 만들고, 그것으로부터 심박도를 30% r/katht/zlisms (=EC-60<sub>30</sub>)농도를 측정한다. 하기 표는 실측된 값을 나타낸다 :

물질	EC-60 [ug/ml]
A	0.030
C	0.097
D	0.058
E	0.066
F	0.014
G	0.014
H	0.0079
I	0.063
J	0.050
K	0.014

### 3. 급성 독성

피검물질의 급성 독성은 마우스에 피검물질을 정맥 투여한후 측정한다(관찰기관 : 14일) :

물질	독성(LD <sub>50</sub> )
A	89mg/kg(정맥), 1350mg/kg(경구)

약물학적 특성면에서 볼 경우, 본 발명에 따라 제조한 화합물은 여러 기관의 동빈맥(sinus tachycardia)의 치료 및, 국소빈혈성 심장병의 예방 및 치료용으로 적당한다. 상응하는 활성을 나타내는데 필요한 용량은 하루에 1 또는 2회 체중 kg당 0.03 내지 0.4mg, 바람직하게는 0.07 내지 0.25mg이 적당하다. 본 발명에 따라 제조한 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산과의 산부가염은 하나이상의 불활성 담체 및/또는 희석제(예를들면, 옥수수전분, 락토즈, 사탕수수, 미세결정성 셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐 피롤리딘, 시트르산, 타타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세린, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 카복시메틸 셀룰로즈, 경화지방과 같은 지방함유 물질 또는 그의 적당한 혼합물)와 함께 임의로 다른 활성 성분과 통상의 약제학적 제제(예를들면, 정제, 제피정, 캡슐제, 산제, 혼탁제, 드롭프스제, 앰플제, 쥐스제 또는 좌제)로 만들수 있다. 하기 실시예는 본 발명을 상세히 설명해준다.

#### 출발 화합물의 제조

##### [실시예 A]

7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온

###### a) 3,4-디메톡시페닐 아세트산 클로라이드

메틸렌 클로라이드 600mℓ중 3,4-디메톡시페닐 아세트산 549.4g의 혼탁액에 티오닐 클로라이드 600mg를 2시간에 걸쳐 교반하면서 적가한다. 가스발생이 끝난후(16시간), 혼합물을 1시간 더 환류시킨다. 휘발성 성분을 제거한후, 잔사를 진공중에서 증류한다.

수득량 : 486g(이론치의 80.8%).

융점 : 134 내지 136°C / 195밀리리바아.

b) N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메톡시페닐 아세트아미드 15 내지 20°C에서 메틸렌 클로라이드 1.1L 중 3,4-디메톡시페닐 아세트산 485.2g의 용액을 메틸렌 클로라이드 2.2L중 아미노 아세트알데히드 디메틸아세탈 246.2mL 및 트리에틸아민 315mL의 용액에 얼음으로 냉각시키면서 적가하고, 혼합물을 16 내지 180°C에서 1시간 교반한다. 그후 물로 수회 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음, 증발농축시킨다. 수득된 오일은 서서히 결정으로 석출된다.

수득량 : 608g(이론치의 95%).

융점 : 66 내지 69°C.

###### c) 7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온

진한염산 3L중 N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메톡시-페닐 아세트아미드 600.6g의 용액을 빙초산 3L와 혼합한다. 주위온도에서 17시간동안 정치시킨후, 혼합물을 얼음에 놓는다. 침전된 결정을 흡입 여과하고, 중성이 될때까지 물로 세척하고 건조시킨다.

수득량 : 350g(이론치의 75.4%).

융점 : 234 내지 237°C

##### [실시예 B]

7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온

빙초산 200mL중 7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온 21.9g(0.1몰) 및 10% 팔라듐/목탄 1.5g의 혼탁액을 50°C 및 5바아의 수소암에서 수소화시킨다. 촉매를 여과제거하고 용매를 진공중에서 증발시킨 다음, 잔사를 메틸렌 클로라이드에 넣는다. 중탄산나트륨 용액으로 추출하고 물로 세척한 다음, 황산 마그네슘으로 건조시키고 증발시키고, 실리카겔상에서 메틸렌 클로라이드로 다음엔 메탄올량을 증가시키면서 (10%까지) 용출시켜 정제한다.

수득량 : 12.6g(이론치의 57%).

융점 : 188 내지 191°C

##### [실시예 C]

7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤자제핀.

디옥산 10mL중 빙초산 1.8g의 용액을 디옥산 20mL중 나트륨 보로하이드라이드 1.1g(3밀리몰) 및 7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온 1.3g(6밀리몰)의 혼탁액에 적가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음, 증발 농축시키고 물과 혼합한다. 혼합물을 진탕하면서 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하고, 추출물을 증발 농축시킨 다음 잔사를 에테르에 넣는다. 여과한후, 에테르를 진공중에서 제거한다.

수득량 : 1.1g(이론치의 92.7%).

융점 : 86 내지 89°C

##### [실시예 D]

### 6,9-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온

다가인산 3ml를 N-(2,2-디메톡시에틸)-2,5-디메톡시페닐아세트아미드 2.0g (0.007몰)에 놓고, 90°C에서 60분간 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 빙수와 혼합하고, 침전된 생성물을 흡입여과하여 건조시킨다.

수득량 : 0.98g (이론치의 64%)

융점 : 188 내지 191°C

#### [실시예 E]

### 7,8-디메틸-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온.

N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메틸-페닐아세트아미드 및 다가인산을 사용하여 실시예 D와 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 40.1%

융점 : 220 내지 224°C

#### [실시예 F]

### 7,8-디메톡시-5-메틸-1,3-디하이드로-3,4-벤조아제핀-2-온.

2-아세틸-4,5-디메톡시페닐 아세트산 19.5g (0.082몰)을 에탄올 200ml중에 혼탁시키고, 98% 하이드라진 하이드레이트 8.2ml와 혼합하고, 6시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 용출제로서 메틸렌 클로라이드 및 1% 에탄올을 사용하여 실릴카겔 칼럼상에서 정제한다.

수득량 : 9.6g (이론치의 505)

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $3300\text{cm}^{-1}$ (NH),  $2830\text{cm}^{-1}$ (OCH<sub>3</sub>),  $1650\text{cm}^{-1}$ (CO).

#### [실시예 G]

### 7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2,4-온.

a) 7,8-디메톡시-2-아미노-4-브로모-1H-3-벤자제핀-하이드로브로마이드.

3,4-디메톡시-0-페닐렌-디아세토니트릴 3.7g (0.017몰)을 빙초산 10ml중에 혼탁시키고, 20°C에서 빙초산중 30% 브롬화수소산 12ml와 혼합한다. 실온에서 3시간 동안 교반한후, 수득한 침전물을 흡입여과하고, 빙초산으로 이어서 아세톤/에테르로 세척한후 건조시킨다.

수득량 : 5.3g (이론치의 82.8%).

융점 : 210 내지 211°C(분해).

b) 7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2,4-온.

7,8-디메톡시-2-아미노-4-브로모-1H-3-벤자제핀-하이드로브로마이드 5.3g (0.014몰)을, 85°C로 가열한 물 100ml중에 용해시키고, 무수나트륨 아세테이트 1.3g과 혼합하고, 1시간 동안 90°C까지 가열한다. 반응 혼합물을 냉각하고 흡입여과한후, 냉수로 세척하고 건조시킨다.

수득량 : 2.9g (이론치의 88%).

융점 : 235°C (분해).

#### [실시예 H]

N-[3-(7,9-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일)프로필]메틸아민-하이드로클로라이드.

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-(N-벤질-메틸아미노)-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 B와 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 87%.

융점 : 110°C (분해).

#### [실시예 I]

1-클로로-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸)-아미노]프로판.

a) 3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸)아미노]-프로판을.

N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸)-아미노 2.1g (0.011몰) 및 메틸 아크릴레이트 0.9g(0.011몰)의 혼합물을 실온에서 반새도록 정치시킨다. 수득된 부가 생성물을 에테르 40ml중에 용해시키고, 에테르 20ml중 리튬 알루미늄 하이드레이트 0.3g (0.008몰)의 혼탁액에 교반하여 15분 이내에 적가한다. 5시간 동안 환류시킨후, 반응 혼합물을 냉각하고, 이어서 황산나트륨 포화 수용액 30ml를 적가한다. 수득한 침전물을 규조토(kieselguhr)상에서 흡입여과하고, 여액을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨다음, 증발건고시킨다.

수득량 : 3g (이론치의 89.7%).

IR-스펙트럼 (메틸렌 클로라이드) : 3600, 3230cm<sup>-1</sup>(OH) m/e=253(C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>0</sub><sub>3</sub> :253.35).

b) 1-클로로-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판.

벤젠설폰산 클로라이드 2.75g을 3-[N-메틸-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸-아미노]프로판을 4g에 가한다. 30분간 정지시킨 다음, 혼합물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 30% 수산화나트륨용액 및 물로 세척하고 황산산나트륨으로 건조시킨 다음, 진공중에서 증발시킨다. 용출제로서 메틸렌클로라이드/에탄올을 사용하여 실리카겔 칼럼상에서 정제하면 무색오일이 수득된다.

수득량 : 1g (이론치의 17%).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>0</sub><sub>2</sub>(271.8)에 대한 원소분석 :

이론치 : C ; 61.86, H ; 8.15, N ; 5.15

실측치 : C ; 62.00, H ; 8.00, N ; 4.63

[실시예 J]

N-메틸-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]아세티디늄-브로마이드.

3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판을 3g(0.011)을 메틸렌 클로라이드 15mI중에 용해시키고, 0 내지 5°C에서 메틸렌 클로라이드 5mI중 포스포러스 트리브로마이드 2mI의 용액을 상기 용액에 적가한다. 실온에서 가열한후, 반응혼합물을 2시간 동안 환류시킨다. 증발건고시키고, 이어서 메틸렌 클로라이드에 용해시킨다. 2N 수산화나트륨 및 물로 세척한 다음, 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 증발건고시킨다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드/에탄올(100/5)를 사용하여 실리카겔 칼럼상에서 조생성물을 정제한후, 수득한 잔사를 60 내지 70°C까지 40분가 가열한다.

수득량 : 1.8g (이론치의 48%).

융점 : 175 내지 180°C.

[실시예 K]

7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-3-벤자제핀.

무수 디옥산 100mI중 리튬알루미늄 하이드로이드 0.8g의 비등 혼탁액을 7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온 2.2g(0.01몰)과 반응시키고, 이어서 3시간 동안 환류시킨다. 10% 암모늄 클로라이드 용액을 빙수로 냉각시키면서 가하고, 생성된 침전물을 흡입여과한다. 약 20mI가 될때까지 여액을 진공중에서 증발시켜 수득한 백색침전물을 흡입여과하고, 소량의 디옥산으로 세척한다.

수득량 : 0.9g (이론치의 43.8%).

융점 : 162 매지 163°C,

최종 생성물의 제조.

[실시예 1]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 디하이드로클로라이드.

빙초산 60mI에 용해시킨 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 5.8g(0.0127몰)을 10% 팔라듐/목탄 존재하 주위온도 및 5바아의 수소압에서 5시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 여과제거하고, 여액을 진공중에서 증발농축시키고 잔사를 메틸렌 클로라이드/탄산칼륨 반포화 용액에 넣는다. 유기층을 활성탄/함수 규산알루미늄(산성백토)으로 처리하고 여과한 다음, 여액을 진공중에서 증발시킨다. 이어서 잔사를 아세톤에 용해시키고, 에테르성 염산으로 반응시키면 디하이드로 클로라이드가 침전된다.

수득량 : 6.2g (이론치의 925%).

융점 : 137°C (분해).

동량의 에탄올성 염산을 사용하면, 융점 165 내지 168°C의 하이드로클라이드가 수득된다.

[실시예 2]

1-[7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤자제핀-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 디하이드로클로라이드.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 2.7g(6밀리몰)을 무수에테르 100mI 및 무수테트라하이드로푸란 100mI에 용해시킨 다음, 리튬 알루미늄 하이드라이드 0.25g과 혼합하고 3.5시간 동안 환류시킨다. 냉각시킨후, 계속 냉각시키면서 10% 암모늄 클로라이드 용액을 가한 다음, 혼합물을 흡입여과하고 여액을 증발농축한다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 실리카겔 칼럼상에서 잔사를 정제한다. 흑분을 증발농축시킨 잔사를 아세톤에 용해시키고, 메탄올성 염산으로 반응시키면, 디하이드로클로라이드가 침전된다.

수득량 : 1.5g (이론치의 4835%).

융점 : 270 내지 271°C (분해).

## [실시예 3]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로클로라이드.

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 4와 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 73.3%.

융점 : 175 내지 177°C.

## [실시예 4]

1-[7,8-메틸렌디옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로클로라이드.

표제화합물은 1-[7,8-메틸렌옥시-1,3-디아이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 1과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 77.3%.

융점 : 210 내지 212°C (분해).

## [실시예 5]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 0.22g(0.5밀리몰), 37% 포르말린 용액 0.5ml, 아세토니트릴 2ml 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 0.1g의 혼합물에 실온에서 빙초산 0.05ml를 가한다. 2시간후 빙초산 0.05ml를 더 가하고 혼합물을 30분간 교반한다, 증발시키고 잔사를 메틸렌 클로라이드에 넣은후, 2N 수산화나트륨용액 및 물로 세척한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시킨후, 실리케겔상에서 정제한다.

수득량 : 104mg (이론치의 45.5%), 점성오일.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1645\text{cm}^{-1}$ (CO),  $1510\text{cm}^{-1}$ (방향족 C=C).

디하이드로클로라이드의 융점 : 137°C (분해).

## [실시예 6]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아세틸아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

클로로포름 50ml중 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 3g(0.0063몰)과 트리메틸아민 0.7g(0.007몰)을 아세틸클로라이드 약 0.8ml와 함께 비정에서 소량씩 혼합한다. 수시간 동안 끓인후, 반응혼합물을 실온에서 냉각시키고 물로 세척한다. 수층을 2N 수산화나트륨 용액으로 강אל칼리성이 되게 조절한후, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기층을 분리해내어 황산나트륨으로 건조시킨 다음 증발시킨다. 용출재로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(8/1)을 사용하여 실리카겔 (입자크기 : 0.063 내지 0.2mm)상에서 크로마토그래피로 수득한 조생성물을 정제한다.

융점 : 144 내지 146°C

## [실시예 7]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디브로모-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

95% 아세트산 20ml중 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노페닐)-에틸)-아미노]-프로판 1g(0.0025몰) 용액에 교반하면서 실온에서 브롬 0.8g(0.005밀리몰)을 적가한다. 약 60분후 회전증발기내에서 용매를 제거하고, 잔사를 2N 수산화나트륨 용액 및 메틸렌 클로라이드상에 분배시킨다. 메틸렌 클로라이드 층을 물로 1회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜 진공종에서 증발시킨다. 수득한 오일상 잔사는 실온에서 결정화되며, 무수에탄올로 재결정화시켜 더 정제한다.

융점 : 105 내지 110°C.

## [실시예 8]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 0.22g(0.5몰)을 37% 포르말린 용액 0.2ml 및 100% 포름산 0.2ml와 함께 20분간 90 내지 100°C까지 가열한다. 실시예 5와 유사한 방법으로 더 처리하면, 점성오일이 수득된다.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1645\text{cm}^{-1}$ (CO),  $1510\text{cm}^{-1}$ (방향족 C=C).

[실시예 9]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-에톡시 카보닐아미노-3,5-디클로로페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판과 에틸 클로로포르메이트로부터 실시예 6과 유사한 방법으로 제조하여 오일로서 수득한다.

IR-스펙트럼(메틸렌클로라이드) :  $3410\text{cm}^{-1}$ (NH),  $1650\text{cm}^{-1}$ (CO-N),  $1735\text{cm}^{-1}$ (CO-O-),  $1800\text{cm}^{-1}$ (CO-O-).

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\max}$  :  $240\text{nm}$  (솔더, 0.08),  $280-190\text{nm}$  (0.03).

[실시예 10]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-비스(에톡시 카보닐)-아미노-3,5-디클로로페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 및 에틸클로로포르메이트로부터 실시예 6과 유사한 방법으로 제조하여 오일로서 수득한다.

IR-스펙트럼(메틸렌클로라이드) :  $1650\text{cm}^{-1}$ (CO-N $\angle$ ),  $1730\text{cm}^{-1}$ (CO-O-),  $1760\text{cm}^{-1}$ (CO-O),  $1800\text{cm}^{-1}$ (CO-O-).

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\max}$  :  $228\text{nm}$  (솔더, 0.15),  $282\text{nm}$  (0.03).

[실시예 11]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-에톡시 카보닐아미노-3-시아노-5-플루오로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물은 트리에틸아민 존재하 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3-시아노-5-페닐)-에틸)-아미노]-프로판과 에틸클로로포르메이트로부터 실시예 6과 유사한 방법으로 제조한다.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $3400(\text{NH})$ ,  $2830\text{cm}^{-1}(\text{COH}_3)$ ,  $1730$ ,  $1650$ ,  $1510\text{cm}^{-2}(\text{CO})$ .

[실시예 12]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-디메틸아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물 메탄올중 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판. 파라포름알데히드 및 나트륨 시아보로하이드라이드로부터 실시예 11과 유사한 방법으로 제조하여 오일로서 수득한다.

IR-스펙트럼(메틸렌클로라이드) :  $1650\text{cm}^{-1}$ .

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\max}$  :  $227\text{nm}$  (솔더, 0.6),  $280\text{nm}$  (0.12).

[실시예 13]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물은 빙초산 1-[7,8-디메톡시-1,3,-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판과 팔라듐/목탄 존재하 수소로부터 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

융점 : 94 내지  $104^{\circ}\text{C}$ .

[실시예 14]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-부탄-하이드로클로라이드.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-부탄을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 4과 유사한 방법으로 제조한다.

융점 : 192 내지  $194^{\circ}\text{C}$

[실시예 15]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-메틸렌디옥시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-메틸렌디옥시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 4과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 72%.

융점 : 191 내지 193°C.

[실시예 16]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-3-온-3-일]-3-[N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로클로라이드.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-벤질-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 812%.

융점 : 152 내지 154°C.

[실시예 17]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-알릴-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 3.1g(0.007몰)을 클로로포름 100mI중 탄산칼륨 1.0g(0.007몰) 및 알릴브로마이드 0.6mI(0.007몰)과 함께 21시간 동안 환류시킨다. 이어서 유기층을 물로 추출하고, 건조시키고 진공중에서 증발시켜, 용출제로서 2% 아세톤 함유 메틸렌 클로라이드를 사용하여 산화알루미늄 칼럼 (300g, 중성, 활성도 III)상에서 수득한 잔사를 정제한다. 이어서 하이드로클로라이드를 침전시킨다.

수율 : 이론치의 40%.

융점 : 153 내지 155°C.

[실시예 18]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-프로필-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판과 1-브로모 프로판으로부터 실시예 17과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 53%.

융점 : 80°C (분해).

[실시예 19]

1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2-아미노- 및 4-아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드의 이성체 혼합물.

표제화합물 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2- 및 4-니트로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판의 이성체 혼합물을 촉매적으로 환원시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 35%.

융점 : 100°C (분해).

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1660\text{cm}^{-1}$ (CO).

$\text{C}_{24}\text{ H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \times \text{HCl}$ (446.0)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 64.34, H ; 7.65, N ; 9.38, Cl ; 7.91

실측치 : C ; 63.60, H ; 7.20, N ; 9.28, Cl ; 7.94

[실시예 20]

1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아세틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 및 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2-아세틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2- 및 4-아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판의 이성체 혼합물 1.8g(0.004몰) 빙초산 10mI 및 아세트산 무수물을 10mI의 혼합물중 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이어서 물을 가하고, 반응혼합물을 중탄산나트륨으로 중화시킨 다음, 메틸렌클로라이드로 추출한다. 유기층을 건조시킨 다음, 진공중에서 증발시키고, 용출제로서 메틸렌클로라이드 +1% 메탄올을 사용하여 산화 알루미늄(200g, 중성, 활성도 IV)상에서 잔사를 크로마토그래피한다.

수득량(2-아세틸아미노화합물) : 0.24g (이론치의 14%).

융점 : 62 내지 66°C

수득량(4-아세틸아미노화합물) : 0.5g (이론치의 28%).

용점 : 69 내지 72°C.

[실시예 21]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-1,2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판- 하이드로클로라이드.

디옥산 150ml 및 물 6ml의 혼합물에 이산화세레늄 3.5g을 70°C에서 가하고 교반시킨 다음, 규조토 3g 및 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드 14.8g(0.03몰)과 반응시킨다. 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 다음, 냉각시켜 여과한다. 여액을 진공중에서 증발시키고, 용출제로서 메틸렌 클로라이드 +1% 에탄올을 사용하여 실리카겔 칼럼상에서 잔사를 정제한다. 획분을 진공중에서 증발시키고, 잔사를 아세톤중에 용해시킨다. 에테르성 염산으로 반응시키면 하이드로클로라이드가 침전된다.

수득량 : 13.8g (이론치의 90.7%).

용점 : 196 내지 197°C.

[실시예 22]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물 에탄올중 50바아 및 70°C에서 촉매로서 산화백금을 사용하여 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-2-하이드록시-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 4와 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 37.5%.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $3470\text{cm}^{-1}$ (CH),  $1635\text{cm}^{-1}$ (CO).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (472.6)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 66.08, H ; 7.68, N ; 5.93.

실측치 : C ; 66.22, H ; 7.57, N ; 5.85.

[실시예 23]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-아세틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 2g(0.0045몰)을 아세트산 무수물 15ml와 반응시키고, 실온에서 30분간 교반한다. 혼합물을 빙수에 놓고, 종탄산나트륨을 중화시키고, 이어서 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 추출물을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 진공중에서 증발시킨다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 산화 알루미늄(중성, 활성도 II)상에서 잔사를 정제한다.

수득량 : 1.5g (이론치의 37.5%).

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $2830\text{cm}^{-1}$ (OCH<sub>3</sub>),  $1640\text{cm}^{-1}$ (CO).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (484.6)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 66.92, H ; 7.49, N ; 5.78.

실측치 : C ; 66.75, H ; 7.44, N ; 5.80.

[실시예 24]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-에톡시카보닐-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 2.5g(0.00565몰) 및 메틸렌 클로라이드 20ml용해시킨다. 에틸 클로로포르메이트 2.6g(0.024몰)을 가한 후, 실온에서 30분간 교반을 계속한 다음, 용액을 물로 2회 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 진공중에서 증발시킨다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 산화 알루미늄(중성, 활성도 II)상에서 잔사를 정제한다.

수득량 : 1.5g (이론치의 51.6%).

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) : 1690,  $1650\text{cm}^{-1}$ (CO).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ (514.6)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 65.30, H ; 7.44, N ; 5.44.

실측치 : C ; 64.19, H ; 7.14, N ; 5.27.

[실시예 25]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-에탄-하이드로클로라이드.

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-2-[N-메틸-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-에탄을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 4와 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 59%

융점 : 188 내지 189°C

[실시예 26]

1-[7,8-디하이드록시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

메탄올 100mL중 1-[7-디하이드록시-8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 0.52g(0.001몰)을 10% 플라듐/복탄 0.2g 존재하에 20°C 및 5바아의 수소압에서 5시간 동안 수소화시키고, 촉매는 흡입여과로 제거하고, 여액을 진공중에서 증발시킨다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드 +1% 에탄올을 사용하여 셀리카겔 상에서 잔사를 정제한다.

수득량 : 0.25g (이론치의 43.9%).

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $3520\text{cm}^{-1}$ (OH),  $1640\text{cm}^{-1}$ (CO).

$C_{24} H_{32} N_2 O_5 X1/2H_2O$ (455.5)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 63.28, H ; 7.74, N ; 6.15.

실측치 : C ; 63.44, H ; 7.77, N ; 6.13.

[실시예 27]

1-[7-벤질옥시-8-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로 클로라이드

1-[7-벤질옥시-8-하이드록시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]

프로판 0.52g(0.001몰)을 디메틸포름아미드 30mL에 용해시키고, 50% 나트륨 하이드라이드 50mg의 분산액(오일중)과 반응시킨다. 혼합물을 30분간 60°C에서 가온하고, 디메틸 살레이트 0.1mL와 혼합한 후, 60°C까지 두시간 더 가온한다. 디메틸포름아미드를 진공중에서 증류제거하고, 잔사를 메틸렌 클로라이드에 넣는다. 유기총을 물로 세척하고, 건조시킨 다음, 진공중에서 증발시킨다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 산화 알루미늄(중성, 활성도 II)상에서 수지질 잔사를 정제한다. 수득한 오일을 아세톤에 용행시키고, 에테르성 염산으로 반응시키면, 디하이드로클로라이드가 침전된다.

수득량 : 250g (이론치의 41%).

융점 : 117 내지 120°C

[실시예 28]

1-[7-메톡시-8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물은 1-[7-하이드록시-8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 디메틸 살레이트와 반응시켜 실시예 27과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 70%

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1655\text{cm}^{-1}$ (CO).

NMR-스펙트럼( $CDCl_3/D_2O$ ) :  $\delta = 2.3\text{ppm}, s, 3H(NCH_3)$  ;  $5.1\text{ppm}, s, 2H(\text{벤질})$  ;  $6.5\text{ppm}, m, 5H(\text{방향족})$  ;  $7.4\text{ppm}, s, 5H(\text{방향족})$ .

[실시예 29]

1-[7-하이드록시-8-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[7-벤질옥시-8-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드를 촉매적으로 탈벤질화하여 실시예 26과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 45.2%.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $3530\text{cm}^{-1}$ (OH),  $3830\text{cm}^{-1}$ ( $OCH_3$ ),  $1650\text{cm}^{-1}$ (CO).

$C_{25}H_{34}N_2O_5$  HCl (479.0)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 62.69, H ; 7.36, N ; 5.85.

실측치 : C ; 63.15, H ; 7.57, N ; 5.64.

[실시예 30]

1-[7-메톡시-8-하이드록시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

표제화합물은 1-[7-디메톡시-8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 탈벤질화시켜 실시예 26과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 29.4%.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1640\text{cm}^{-1}$  (CO).

$C_{25}H_{34}N_2O_5$  (442.56)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 67.85, H ; 7.74, N ; 6.33.

실측치 : C ; 67.50, H ; 7.97, N ; 6.18.

[실시예 31]

1-[7,8-디메틸-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[7,8-디메틸-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 83.8%.

융점 : 154 내지 157°C.

[실시예 32]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 73.7%.

융점 : 99 내지 101°C.

[실시예 33]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-12-디온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

나트륨 디크로마이트 3g  $X_2H_2O$ 를 빙조산 50mI중 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드 2.45g(0.005몰)에 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물에 부은다음, 탄산칼륨으로 중화시키고, 메틸렌 클로라이드로 수회 추출한다. 유기 추출물을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공증에서 증발시킨다. 용출제로서 메틸렌 클로라이드 +1% 에탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 잔사를 정제한다. 수득한 생성물을 용해시키고, 에테르성 염산과 반응시키면, 하이드로클로라이드가 침전된다.

수득량 : 1.3g(이론치의 51.3%).

융점 : 197 내지 198°C.

[실시예 34]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드 1.98g(4.0밀리몰)을 아세트산 무수물에 혼탁시키고, 혼탁액을 과망간산칼륨 2.5g과 혼합하고, 20°C에서 20분간 교반한다. 반응혼합물을 빙수에 놓고, 진한 암모니아로 암모니아성이 되게 조절한다. 침전된 이산화망간을 흡입여과로 제거하고, 여액을 메틸렌클로라이드 +1% 에탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 잔사를 정제한다. 수득한 생성물을 아세톤에 용해시키고, 에테르성 염산과 반응시키면, 하이드로클로라이드가 침전된다.

수득량 : 0.7g(이론치의 34.5%).

융점 : 196 내지 197°C.

[실시예 35]

1-[6,9-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[6,9-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 85%.

융점 : 73 내지 76°C.

[실시예 36]

1-[8,9-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[8,9-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 75%.

융점 : 131 내지 133°C.

[실시예 37]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판의 이성체 혼합물

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2- 및 4-니트로-페닐)-에틸)-아미노]프로판의 이성체 혼합물을 촉매적으로 수소화시켜 실시예 7과 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 81%.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1645\text{cm}^{-1}$ (CO).

[실시예 38]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2-아세틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드 및 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아세틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2- 및 4-아미노-페닐)-에틸)-아미노]프로판의 이성체 혼합물을 빙초산 및 아세트산과 반응시켜 실시예 20과 유사한 방법으로 제조한다.

수율(2-아세틸아미노 화합물) : 이론치의 26%.

융점 : 102 내지 105°C.

수율(4-아세틸아미노 화합물) : 이론치의 49%.

융점 : 89 내지 93°C(분해).

[실시예 39]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아세틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]프로판 4.85g(0.0107몰)을 메탄올성 염산 80ml와 함께 40°C에서 34시간 동안 교반한다. 용액을 증발시킨 후, 잔사를 메틸렌 클로라이드중에 용해시키고, 종탄산나트륨 용액으로 추출한 다음 물로 세척한다. 유기층을 건조시키고 진공중에서 증발시키고, 수득한 오일을 이어서 50°C 진공중에서 건조시킨다.

수율 : 이론치의 88%.

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1645\text{cm}^{-1}$ (CO).

NMR-스펙트럼(CLCL<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O) : δ=22.5ppm, s, 3H(NCH<sub>3</sub>) : 3.8ppm, s, 12H(OCH<sub>3</sub>) ; 6.9ppm, d(J= 7Hz-), 2H(방향족).

[실시예 40]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-클로로-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로클로라이드

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아니노-페닐)-에틸)-아미노]프로판 1.01g(0.00245몰)을 50% 진한 염산 5ml에 용해시키고, 아질산 나트륨 0.17g(0.00245몰)으로 디아조화시킨다. 이어서 질소가 방출되지 않을 때 까지 용액을 55°C에서 교반시킨다. 용액을 약 알칼리성이 되게 조절하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 건조시키고 진공중에서 증발시킨 후, 용출제로서 메틸렌 클로라이드 +2% 에탄올을 사용하여 산화알루미늄(200g, 중성,

활성도 II)상에서 수득한 오일을 정제한 후, 아세톤에 용해시키고, 에테르성 염산과 반응시키면 하이드로클로라이드가 침전된다.

수율 : 이론치의 21%.

융점 : 148 내지 151°C.

[실시예 41]

1-[7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판.

1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 2.8g(0.005몰)을 무수에티르 150ml에 용해시키고, 리튬 알루미늄 하이드라이드 0.6g과 혼합한 후, 실온에서 2시간동안 교반한다. 얼음으로 냉각시키면서, 10% 암모늄 클로라이드-용액을 가하고, 침전물을 흡입여과한 다음, 용매를 진공중에서 제거한다. 용출제로서 메틸렌클로라이드를 사용하여 산화알루미늄(중성, 활성도 II)상에서 오일상 잔사를 정제한다.

수득량 : 1.6g (이론치의 72.7%).

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $2830\text{cm}^{-1}$ ( $\text{OCH}_3$ ),  $2790\text{cm}^{-1}$ (N-알킬).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (450.6)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 70.88, H ; 8.24, N ; 6.36

실측치 : C ; 70.50, H ; 8.80, N ; 6.22

[실시예 42]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-하이드록시페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판 1.1g(2.67밀리몰)을 50% 지한 황산 10ml중에 용해시키고, 0°C에서 0.18g(2.67밀리몰)의 아질산 나트륨으로 디아조화시킨다. 용액을 증기육상에서 20분간 가열하고 물로 희석한 후, 수산화나트륨 용액을 약알카리성이 되게 조절하고, 에틸렌 클로라이드로 추출한다. 건조시키고 진공중에서 증발시킨 후, 용출제로서 메틸렌 클로라이드 +1% 에탄올을 사용하여 산화알루미늄(중성, 활성도 II)100g상에 수득한 오일을 정제한다. 아세톤에 용해시키고 에테르성 염산으로 반응시키면, 하이드로클로라이드가 침전된다.

수득량 : 0.17g (이론치의 15%).

융점 : 109 내지 112°C (분해).

[실시예 43]

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-디메틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로클로라이드

표제화합물은 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판을 37% 포르말린 용액 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시켜 실시예 5와 유사한 방법으로 제조한다.

수율 : 이론치의 40%.

융점 : 193 내지 196°C.

하기 화합물을 실시예 1 내지 43의 방법과 유사하게 제조할 수 있다 :

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메틸아미노-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

융점 : 190 내지 191°C (분해).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

융점 : 139 내지 142°C.

1-[7,8-디메펜디올시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

융점 : 185지 187°C.

1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]-프로판-하이드로클로라이드

융점 : 160 내지 162°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3-니트로-4-아세틸아미노)-에틸)-아미노]-프로판-디하이드로클로라이드

융점 : 170°C.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-플루오로-페닐)-에틸)-아미노]프로판-디하이드로클로라이드

융점 : 203°C.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2,6-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]프로판-디하이드로클로라이드

융점 : 147°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸)-아미노]프로판-디하이드로클로라이드

융점 : 161°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드

융점 : 163 내지 164°C

1-[7,8-하이드록시-8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 157 내지 158°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메틸-페닐)-에틸)-아미노]프로판 디하이드로클로라이드

융점 : 170 내지 172°C.

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-3급 부틸-페닐)-에틸)-아미노]프로판-디하이드로클로라이드

융점 : 146 내지 149°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-n-부톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 67 내지 69°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2,4,6-트리메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1650\text{cm}^{-1}$ (CO),  $1520\text{cm}^{-1}$ (방향족 C=C).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{X HCl}$ (523.2)에 대한 원소분석 :

계산치 : C ; 62.00, H ; 7.51, N ; 5.35, Cl ; 6.77

실측치 : C ; 61.75, H ; 7.52, N ; 5.18, Cl ; 7.34

1-[7,8-디메틸-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 하이드로클로라이드

융점 : 105 내지 107°C

1-[7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 30 내지 32°C

1-[6,9-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) :  $1658\text{cm}^{-1}$ (CO).

NMR-스펙트럼( $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta=2.2\text{ppm}$ , s, 3H( $\text{NCH}_3$ ) ; 3.7 내지  $3.8\text{ppm}$ , 4s, 12H( $\text{OCH}_3$ ) ;  $6.25\text{ppm}$ , d( $J=7\text{Hz}$ ), 1H(올레핀).

1-[8,9-디메톡시-1,3-디하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 -하이드로클로라이드

융점 : 64 내지 68°C

1-[7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-3-벤자제핀-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

IR-스펙트럼(메틸렌클로라이드) :  $2830\text{cm}^{-1}$ ( $\text{OCH}_3$ ),  $2790\text{cm}^{-1}$ (N-알킬).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (440.6)

계산치 : C ; 70.88, H ; 8.24, N ; 6.36

실측치 : C ; 70.50, H ; 8.80, N ; 6.22

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-디하이드로클로라이드

융점 : 131°C(분해)

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,3-벤조디아제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디콜로로-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 161 내지 166°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐)-에틸)-아미노]프로판

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) : 3410, 3510cm<sup>-1</sup>(NH<sub>2</sub>), 1650cm<sup>-1</sup>(CO), 1610, 1520cm<sup>-1</sup>(C=C), 2800cm<sup>-1</sup>(N-알킬) 2830cm<sup>-1</sup>(OCH<sub>3</sub>).

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 241nm(0.33), 285nm(0.10). 310 nm(0.08).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3-아미노-4-클로로)-에틸)-아미노]프로판

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 238nm(0.26), 285nm(0.19). 304 nm(0.06).

IR-스펙트럼(디클로로메탄) : 3390 및 3480cm<sup>-1</sup>(NH<sub>2</sub>), 1650cm<sup>-1</sup>(CO), 2830cm<sup>-1</sup>(OCH<sub>3</sub>). 2795cm<sup>-1</sup>(OCH<sub>3</sub>) 1520 및 1620cm<sup>-1</sup>(C=C).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(2-아미노-3,5-디클로로페닐)-에틸)-아미노]프로판

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 240nm(0.34), 285nm(0.14). 306nm(0.106).

IR-스펙트럼(디클로로메탄) : 2810cm<sup>-1</sup>(N-알킬), 2480cm<sup>-1</sup>(O-CH<sub>3</sub>), 1655cm<sup>-1</sup>(C=O), 1520 및 1620cm<sup>-1</sup>(C=C).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디클로로페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 94 내지 104°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디브로모-페닐)-에틸)-아미노]프로판

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) : 3390, 3480cm<sup>-1</sup>(NH<sub>2</sub>), 1650cm<sup>-1</sup>(CO),

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 238nm(0.13), 280-290nm(0.05).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디브로모-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 108 내지 112°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디브로모-페닐)-에틸)-아미노]프로판-하이드로클로라이드

융점 : 236 내지 241°C

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3,5-디브로모-페닐)-에틸)-아미노]프로판

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) : 3380, 3480cm<sup>-1</sup>(NH<sub>2</sub>), 1645cm<sup>-1</sup>(CO),

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 240nm(소울더, 0.13), 280-290nm(0.04).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3-클로로-5-플루오로-페닐)-에틸)-아미노]프로판

m/e=463/465(C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>CIFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> ; 463.99)

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-아미노-3-클로로-5-메틸-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 60°C(73°C에서 소결, 용용).

IR-스펙트럼(메틸렌 클로라이드) : 3390, 3480cm<sup>-1</sup>(NH<sub>2</sub>), 1650cm<sup>-1</sup>(CO),

UV-스펙트럼(에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 237nm(0.13), 280-290nm(0.05).

1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,3-벤조디아제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판

융점 : 116 내지 117°C

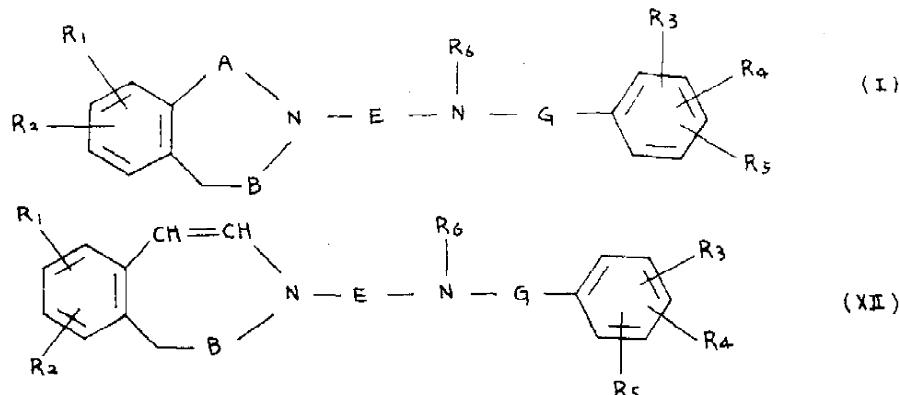
1-[8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판-디하이드로클로라이드.

융점 : 118 내지 121°C

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일반식(XII)의 화합물을 수소화시킴을 포함하여, 일반식(I)의 벤자제핀 유도체 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, A는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  그룹을 나타내고 ; B는 메틸렌 또는 카보닐 그룹을 나타내며 ; E는 탄소 수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 에틸렌, n-프로필렌 또는 n-부틸렌 ; 2-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-부틸렌 그룹을 나타내고 ; G는 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 메틸렌 또는 에틸렌 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 동일하거나 상이하며, 하이드록시 그룹, 알킬, 알콕시 또는 페닐알콕시 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 라디칼중의 하나가 또한 수소원자를 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내며, 단 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 벤질옥시 그룹을 나타내지 않고 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소원자, 할로겐원자, 하이드록시 그룹, 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹 또는 시아노 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub>가 니트로 그룹을 나타내지 않으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 탄내고 ; R<sub>5</sub>는 수소원자, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 알콕시카보닐아미노 또는 비스(알콕시카보닐)아미노 그룹(여기에서 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, 트리플루오로메틸 그룹으로 치환된 메틸아미노 또는 에틸아미노 그룹을 나타내며 ; R<sub>6</sub>는 수소원자, 알킬, 페닐알킬, 알카노일 또는 알콕시카보닐 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내며, 단 R<sub>6</sub>는 벤질 그룹을 나타내지 않는다.

#### 청구항 2

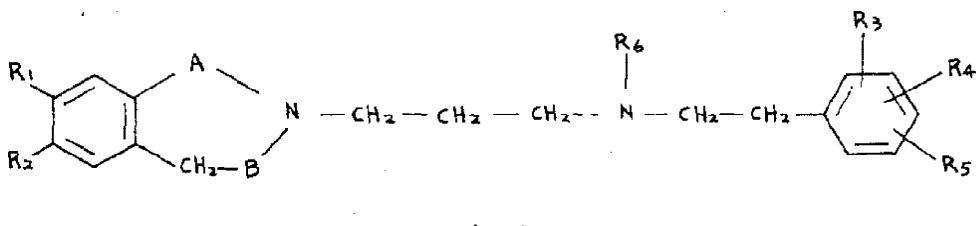
제1항에 있어서, 반응을 용매중에서 수행하는 방법.

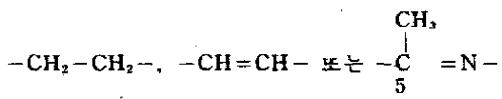
#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 수소화 반응을 1 내지 7바아 및 0 내지 75°C에서 수행하는 방법.

#### 청구항 4

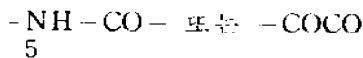
제1항에 있어서, 일반식(Ia)의 화합물 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.





상기식에서, A는

을 나타내고, B는 카보닐 그룹을 나타내



거나 ; A는 그룹을 나타내고, B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 메톡시 그룹을 나타내고 ; R<sub>6</sub>는 수소원자, 메틸 또는 알릴 그룹을 나타내며 ; R<sub>3</sub>는 3-위치에서 메톡시 그룹, 또는 수소원자를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 4-위치에서 메톡시 그룹을 나타내거나 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 3,4-메틸렌디옥시 그룹을 나타내고 ; R<sub>5</sub>는 수소원자를 나타내거나 ; 또는 R<sub>3</sub>는 3-위치에서 염소 또는 브롬원자를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 5-위치에서 염소 또는 브롬원자를 나타내고 ; R<sub>5</sub>는 4-위치에서 아미노 그룹을 나타낸다.

### 청구항 5

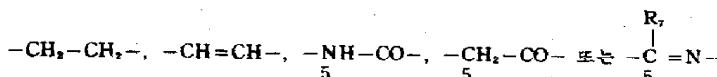
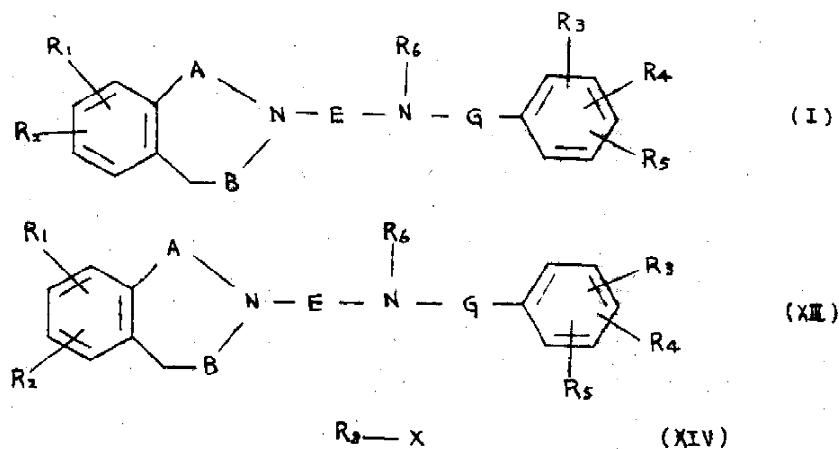
제1항에 있어서, 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 및 산 부가염을 제조하는 방법.

### 청구항 7

일반식(X III)의 화합물을 일반식(X IV)의 화합물과 반응시킴을 포함하여, 일반식(I)의 벤자제핀 유도체 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, A는

(여기에서, R<sub>7</sub>은 탄

수 1 내지 3의 알킬 그룹이다)을 나타내고, B는 메틸렌 또는 카보닐 그룹을 나타내거나 ; A는 -CO-CO-그룹을 나타내고, B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; E는 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 애틸렌, n-프로필렌 또는 n-부틸렌 그룹 ; 2-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-프로필렌 그룹 ; 또는 2-위치나 3-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-부틸렌 그룹을 나타내고 ; G는 각각 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 메틸렌 또는 애틸렌 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 동일하거나 상이하며, 하이드록시 그룹, 알킬, 알콕시 또는 페닐알콕시 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>는 라디칼중의 하나가 또한 수소원자를 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내고 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소원자, 할로겐원자, 하이드록시 그룹, 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹 또는 시아노 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub> 라디칼 중의 하나가 또한 니트로 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내고 ; R<sub>5</sub>는 수소원자, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 알콕시카보닐아미노 또는 비스(알콕시카보닐)아미노 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, 트리플루오로메틸 그룹으로 치환된 메틸아미노 또는 에틸아미노 그룹을 나타내며 ; R<sub>6</sub>는 수소원자, 알킬, 페닐알킬, 알카노일 또는 알콕시카보닐 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, 탄소수 3 내지 5의 알케닐 그룹을 나타내고 ; R<sub>8</sub>는 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹이거나, R<sub>6</sub>가 수소원자일 경우에는 탄소수 3 내지 5의 알케닐 그룹이거나, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>가 하이드록시 그룹이고/이거나, R<sub>6</sub>가 수소원자일 경우에는 페닐 그룹으로 치환된 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹을 나타내며 ; X는 할로겐원자 또는 설포닐옥시 그룹과 같은 친핵성 교환 그룹이거나 ; 라디칼 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>중의 적어도 하나가 하이

드록시 그룹을 나타낼 경우에는 X는 라디칼 R<sub>8</sub>의  $\alpha$ -위치에 있는 수소원자와 함께 디아조 그룹을 나타내거나, R<sub>6</sub>가 수소원자를 나타내거나 R<sub>5</sub>가 아미노 또는 알킬아미노 그룹을 나타낼 경우에는 산소원자를 나타내며 ; 단, 일반식(X III)의 화합물에서 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>4</sub> 라디칼중의 적어도 하나는 하이드록시 그룹을 나타내거나, R<sub>5</sub>가 하이드록시 그룹, 아미노 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬아미노 그룹을 나타내거나, R<sub>6</sub>는 수소원자를 나타내야 한다.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 반응을 용매중에서 수행하는 방법.

#### 청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, X가 친핵성 교환 그룹을 나타낼 경우, 반응을 산 결합제의 존재하에 0 내지 150°C에서 수행하는 방법.

#### 청구항 10

제7항 또는 제8항에 있어서, 라디칼 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub> 중 적어도 하나가 하이드록시 그룹을 나타내는 경우, 반응을 0 내지 30°C에서 일반식(X IV)의 디아조화합물을 사용하여 수행하는 방법.

#### 청구항 11

제7항 또는 제8항에 있어서, R<sub>6</sub>가 수소원자를 나타내거나 R<sub>5</sub>가 아미노 또는 알킬아미노 그룹을 나타내거나, R<sub>6</sub>가 수소원자를 나타내고 R<sub>5</sub>가 아미노 또는 알킬아미노 그룹을 나타내는 경우, 반응을 환원제의 존재하에 0 내지 120°C에서 일반식(X IV)의 알데히드를 사용하여 수행하는 방법.

#### 청구항 12

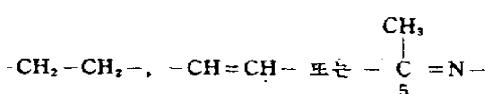
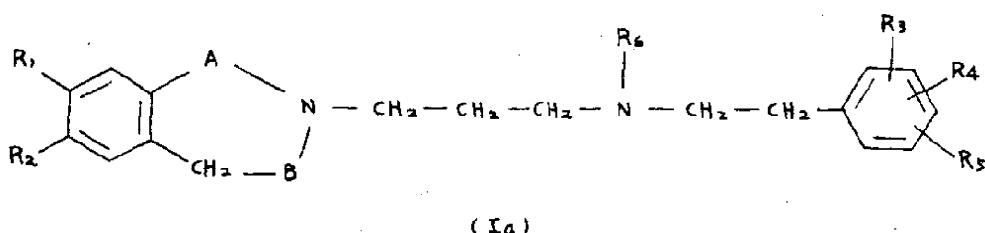
제11항에 있어서, 반응을 80 내지 110°C에서 포름산을 환원제로서 사용하여 수행하는 방법.

#### 청구항 13

제11항에 있어서, 반응을 실온 및 pH6 내지 7에서 나트륨 시아노보로하이드라이드를 환원제로서 사용하여 수행하는 방법.

#### 청구항 14

제7항에 있어서, 일반식(Ia)의 화합물 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, A는

을 나타내고, B는 카보닐 그룹을 나타내

거나 ; A는 그룹을 나타내며 ; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 메톡시 그룹을 나타내고 ; R<sub>6</sub>는 수소원자, 메틸 또는 알릴 그룹을 나타내며 ; R<sub>3</sub>는 3-위치에서 메톡시 그룹 또는 수소원자를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 4-위치에서 메톡시 그룹을 나타내거나 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 3,4-메틸렌디옥시 그룹을 나타내고 ; R<sub>5</sub>는 수소원자를 나타내거나 ; 또는 R<sub>3</sub>는 3-위치에서 염소 또는 브롬원자를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 5-위치에서 염소 또는 브롬원자를 나타내며 ; R<sub>6</sub>는 4-위치에서 아미노 그룹을 나타낸다.

#### 청구항 15

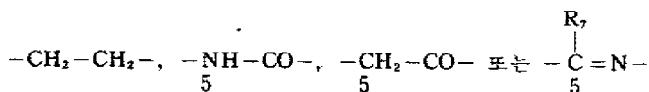
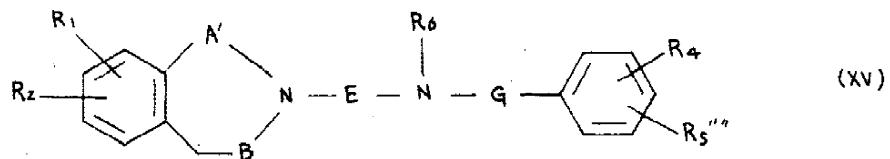
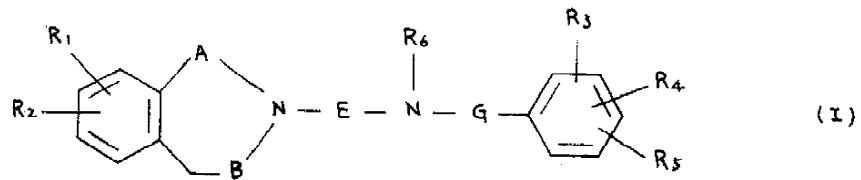
제7항에 있어서, 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-디메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.

#### 청구항 16

제7항에 있어서, 1-[7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-3-벤자제핀-2-온-3-일]-3-[N-메틸-N-(2-(4-메톡시-페닐)-에틸)-아미노]프로판 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.

#### 청구항 17

일반식(XV)의 화합물을 할로겐화시킴을 포함하며, 일반식(I)의 벤자제핀 유도체 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, A는 (여기에서,  $R_1$ 은 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹이다)을 나타내고, B는 메틸렌 또는 카보닐 그룹을 나타내거나 ; A는  $-CO-CO$  그룹을 나타내고, B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; E는 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 에틸렌, n-프로필렌 또는 n-부틸렌 그룹 ; 2-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-프로필렌 그룹 ; 또는 2-위치나 3-위치에서 하이드록시 그룹으로 치환된 n-부틸렌 그룹을 나타내고 ; G는 각각 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹, 알킬, 알콕시 또는 페닐알콕시 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나,  $R_1$  또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내고 ;  $R_3$ 는 염소 또는 브롬원자를 나타내고 ;  $R_4$ 는 수소원자, 할로겐원자, 하이드록시 그룹, 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다.  $R_5$ 는 아미노 또는 알킬아미노 그룹을 나타내고 ;  $R_6$ 는 수소원자, 알킬, 페닐알킬, 알카노나, 탄소수 3 내지 5의 알케닐 그룹을 나타내고 ; A'는 상기 A의 정의에서 나타낸 바와 동일하고 ;  $R_5'''$ 는 아미노 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬아미노 그룹을 나타낸다.

청구항 18

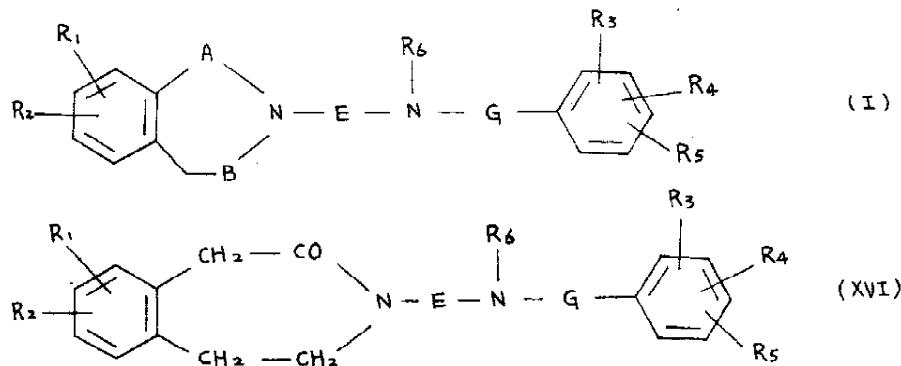
제17항에 있어서, 반응을 용매중에서 수행하는 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 할로겐화 반응을 0 내지 50°C에서 수행하는 방법.

청구항 20

일반식(XVI)의 화합물을 산화시킴을 포함하며, 일반식(I)의 벤자제판 유도체 및 이의 산 부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, A는  $-CO-CO-$ 그룹을 나타내고 : B는 메틸렌 그룹을 나타내며 ; E는 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 에틸렌, n-프로필렌 또는 n-부틸렌 그룹을 나타내고 ; G는 각각 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹으로 임의 치환된 메틸렌 또는 에틸렌 그룹을 나타내며 : R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 동일하거나 상이하며, 하이드록시 그룹, 알킬, 알콕시 또는 페닐알콕시 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 라디칼중의 하나가 또한 수소원자를 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내고 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소원자, 할로겐원자, 하이드록시 그룹, 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹 또는 시아노 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub> 라디칼중의 하나가 또한 나이트로 그룹을 나타내거나, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 탄소수 1 또는 2의 알킬렌디옥시 그룹을 나타내고 :

$R_6$  는 수소원자, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 알콕시카보닐아미노 또는 비스(알콕시카보닐)아미노 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, 트리플루오로메틸 그룹으로 치환된 메틸아미노 또는 에틸아미노 그룹을 나타내며 ;  $R_6$  는 수소원자, 알킬, 페닐알킬, 알카노일 또는 알콕시시카보닐 그룹(여기에서, 알킬 부위는 각각 탄소원자 1 내지 3개를 함유할 수 있다)을 나타내거나, 탄소수 3 내지 5의 알케닐 그룹을 나타낸다.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 반응을 용매중에서 수행하는 방법.

**청구항 22**

제20항 또는 제21항에 있어서, 산화반응을 과망간산칼륨, 이산화세레늄 또는 나트륨 디크로메이트를 사용하여 수행하는 방법.

**청구항 23**

제20항 또는 제21항에 있어서, 반응을 0 내지 100°C에서 수행하는 방법.