(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
C07D 223/14
C07D 223/20
A61K 31/55
C07D 401/06

(45) 공고일자 1991년09월14일
(11) 공고번호 특1991-0006986

(21) 출원번호 특1985-0000318
(22) 출원일자 1985년01월19일
(65) 공개번호 특1985-0005414
(43) 공개일자 1985년08월26일

(30) 우선권주장 P3402060.8 1984년01월21일 독일(DE)

(71) 출원인 닥터 칼 토매 게젤샤프트 미트 베슈랭크터 하프퉁 베쩰, 좀머
독일연방공화국 데-7950 비베라하 안 데어 리스

(72) 발명자 볼프강 에버라인
독일연방공화국 데-7950 비베라하 1 오베레 아우 6
귄터 트루몰리쯔
독일연방공화국 데-7951 바르타우젠 부헨베크 27
볼프하르트 엔겔
독일연방공화국 데-7950 비베라하 1 모짜르트스트라쎄 13
귄테르 쉬미트
독일연방공화국 데-7950 비베라하 1 요한-제바스챤-바하스트라쎄 27
루돌프 햄머
이탈리아공화국 밀라노 비아 파비오 필찌 33
안토니오 지아헤티
이탈리아공화국 밀라노 구에르리니 3

(74) 대리인 이병호

*심사관 : 김의박 (책자공보 제2458호)*

# (54) 치환된 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온의 제조방법

*요약*

내용 없음.

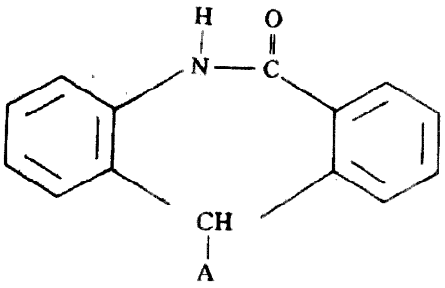
*명세서*

[발명의 명칭]

환된 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은, 신규의 하기 일반식(Ⅰ)의 치환된 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온, 이의 에난티오머 및 생리학적으로 허용되는 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



(Ⅰ)

상기식에서, A는 (1-메틸-4-피페리디닐)아세틸, (4-메틸-1-1피페라지닐)아세틸 또는 [(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]카보닐기이다.

독일연방공화국 공개공보 제1,795,176호에는 궤양-억제 및 분비-억제 효과를 나타내는 특정 디벤조-

디아제핀온이 기술되어 있다. 항우울제 및 진통제로 유용한 치환된 디벤조디아제핀이, 미합중국 특허 제3,953,430호에 기술되어 있다. 디아제핀 유도체인 이들 화합물은, 독특한 고리계를 갖는다.

본 발명자는, 특정한 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온이, 상술한 문헌의 디벤조디아제핀온 또는 디벤조디아제핀의 특성보다 약학적으로 우수한 가치있는 특성을 나타냄을 발견하였다.

일반식(Ⅰ)의 화합물은, 무기 또는 유기산과 반응한 후, 그들의 생리학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수도 있다. 이를 위해 적당한 산의 예로는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 석신산, 글루콘산, 말산, p-톨루엔-술폰산, 메탄술폰산 및 아미도술폰산이 있다.

본 발명은, 특히 하기와 같은 화합물에 관한 것이다.

5,11-디하이드로-11-[(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온, 5,11-디하이드로-11-[(4-메틸-1-피페라지닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

또한, 본 발명은 일반식(Ⅰ)의 디벤즈아제핀온은 하나 이상을 함유하는 약제조성물도 제공한다.

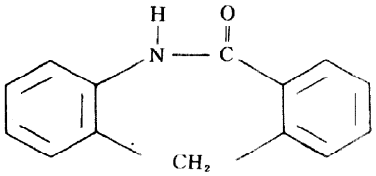
이 목적을 위해, 일반식(Ⅰ)의 화합물은, 공지된 방법으로, 통상적인 약학적 제제(예를들면, 용액, 좌약, 정제, 제피정, 캡슐 또는 주사액)에 혼합시킬 수 있다. 매일의 용량은, 일반적으로 0.01 내지 5, 바람직하게는 0.02 내지 2.5, 특히 바람직하게는 0.05 내지 1,0mg/체중 kg이며, 목적하는 결과를 위해서는 , 수회 용량단위, 바람직하게는 1 내지 3용량단위로 투여할 수 있다.

일반식(Ⅰ)의 치환된 디벤즈아제핀온 및 이의 산부가염은 상업상 유용한 가치있는 특성을 나타내며, 특히, 포유동물에 있어서 위와 창자에 탁월한 보호효과를 나타내는데, 예를 들면 이 화합물들은 위궤양의 유발을 억제한다. 더욱이, 이 화합물들은, 독성이 낮고 어떤 심각한 부작용을 일으키지 않으며, 바람직한 치료 범위를 갖고 있다.

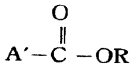
일반식(Ⅰ)의 치환된 디벤즈아제핀온 및/또는 약학적으로 허용되는 이의 산부가염의 탁월한 활성은, 이 화합물들을, 위 또는 창자의 질병의 치료 및 예방을 위해, 사람 및 가축치료약으로 사용할 수 있도록 한다. 예를 들면, 사람 및 동물에 있어서, 급성 및 만성의 위 및 십이지장 궤양, 위염 또는 신경성위산과다를 치료하는데 이 화합물들을 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 일반식(Ⅰ)의 치환된 디벤즈아제핀온 및/또는 약학적으로 허용되는 이의 산부가염을 상술된 질병의 치료를 위해 사용할 경우, 그 약학적 제제는, 제산제(예를 들면, 수산화 알루미늄, 마그네슘 알루미네이트) : $H_2$ 차단제와 같은 분비-억제제(예를들면, 시메티딘(cimetidine), 레니티딘(ranitidine)) : 위 및 창자 치료제(예를 들면, 메토클로프라미드, 브로모프리드 또는 티아프리드) : 벤조티아제핀과 같은 정신 안정제(예를 들면, 디아제팜 또는 옥스아제팜) : 경련치료제(예를 들면, 비에타미베린, 카밀로핀) : 항콜린효능제(예를 들면, 옥시펜시클리민, 펜카바미드) : 프레드니솔론, 플루오코르톨론, 베타메타손과 같은 글루코코르티코이드 : 아릴아세트산, 아릴프로피온산, 헤테로아릴아세트산, 헤테로아릴프로피온산, 벤조티아제핀카복스아미드 디옥사이드, 피라졸리딘 디온, 퀴나졸린온과 같은 비-스테로이드 소염제(예를 들면, 이부프로펜, 나프록센, 디클로펜악, 펜부펜, 플루르비프로펜, 인도메타신, 로나졸락, 수독시캄, 피록시캄, 페닐부타존, 칼슘 부마디존, 프로쿠아존) ; 국부마취제(예를 들면, 테트라카인 및 프로카인) ; 및 효소, 비타민, 아미노산 등과 같은, 약제 생성물의 기타 그룹으로부터의 약학적 활성성분 하나이상을 함유할 수도 있다. 본 발명에 따른 일반식(Ⅰ)의 디벤즈아제핀온은 하기 방법으로 제조한다. :

A가(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸 또는 (4-메틸-1-피페라지닐)아세틸기인 일반식(Ⅰ)의 화합물은, 먼저 하기 구조식(Ⅱ)의 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6온을 그의 디리튬염으로 전환시킨 다음 그 디리튬염을 하기 일반식(Ⅲ)의 에스테르와 반응시킴으로써 수득한다.



(Ⅱ)



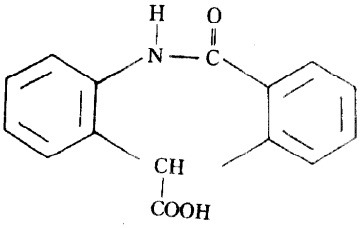
(Ⅲ)

상기식에서, A' 는(1-메틸-4-피페리디닐)메틸 또는(4-메틸-1-피페라지닐)-메틸기이고, R은 탄소수 1 내지 10(바람직하게는, 1 내지 6)의 알킬기 또는 탄소수 7 내지 13의 아르알킬기(바람직하게는 탄소수 7 내지 9의 페닐알킬기)이다.

일반식(Ⅱ)의 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온의 디리튬염으로의 전환은, 리튬알킬, 특히, n-부틸리튬, 테트라메틸 에틸렌디아민 존재하의 n-부틸리튬, 3급 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬 다시클로헥실아미드, 또는 리튬 아릴(예를들면, 리튬 페닐)을 사용하여 수행한다. 디리튬염으로의 전환 반응 및 일반식(Ⅰ)의 화합물을 형성시키는 추가반응은, 불활성 유기용매중의 -60℃ 내지 주위 온도, 특히 -10℃ 내지 주위온도에서 수행한다. 사용된 유기용매는 리튬알킬 또는 리튬아릴과의 반응에 통상적으로 사용되는 것들이며 : 아마도, 보조용매로서 헥사메틸인산트리아미드의 존재하에, 테트라하이드로 푸란 또는 디에틸에테르와 같은 에테르, 헥산과 같은 지방족 탄화수소 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 리튬알킬 또는 아릴의 첨가를 완료한 후 즉시, 화학양론적 양 또는 약간과량의 일반식(Ⅲ)의 에스테르를 첨가하고 반응을 완결시키기 위해, 반응혼합물을 서서히(예를 들면, 2 시간내) 주위온도로 냉각시킨다. 형성된 일반식(Ⅰ)의

생성물은, 통상적인 방법으로 반응혼합물로부터 분리하며, 목적하는 화합물은, 그것의 염기형태(경우에 따라, 그의 염으로 연속 전환될 수 있다)로 수득한다.

A가[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]카보닐기인 일반식(Ⅰ)의 화합물은, 하기 구조식(IV)의 카복실산의 반응성 유도체를 1-메틸-4-아미노-피페리딘과 반응시켜 수득한다.



(IV)

사용된 일반식(IV)의 카복실산의 반응성 유도체로는, 산할로겐화물, 혼합된 무수물(예를 들면, 클로로포름산과), N,N'-카보닐디이미다졸 또는 N,N'-디시클로헥실카보디이미드와의 반응 생성물, 뿐만 아니라, 바람직하게는 탄소수 1 내지 8의 지방족 알코올 또는 탄소수 7 내지 13의 아르지방족 알코올과의 이의 에스테르가 바람직하다.

구조식(IV)의 카복실산 또는 산할로겐화물 및 무수물의 1-메틸-4-아미노-피페리딘과의 반응은, 불활성 유기용매 또는 과량의 상기 아민중의, 주위온도 내지 반응혼합물의 비점, 바람직하게는 40 내지 70℃의 온도에서 수행한다.

공정이 알킬 클로로포르메이트로 수행되는 경우, 카복실산을, 염기(예를 들면, 트리알킬아민)의 존재하에서, 용매(예를 들면, 염소화된 탄화수소)중에, 바람직하게는 지방족 카복실산의 에스테르중에 현탁시키고, 알킬 클로로포르메이트를, 얼음으로 냉각시키면서 첨가한다. 1-메틸-4-아미노-피페리딘을, 0℃ 내지 30℃의 온도에서 중간 생성물로서 형성된 무수물과 반응시킨다. 최종 생성물은, 공지된 방법으로 분리시킨다.

N,N'-카보닐디이미다졸 또는 N,N'-디시클로헥실카보디이미드와의 반응은, 불활성용매 또는 현탁제, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 또는 디옥산중의, 0℃내지 100℃, 바람직하게는 30℃ 내지 60℃의 온도에서 수행하고 : 연이어, 1-메틸-4-아미노-피페리딘을 형성된 중간화합물(미리 분리시키지 않음)과 반응시킨다.

또한, 구조식(IV)의 카복실산의 에스테르와 1-메틸-4-아미노-피페리딘과의 반응은, 적당한 불활성 유기용매(예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠 또는 테트라하이드로나프탈렌과 같은 방향족 탄화수소)중에서, 또한 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아민, 디메틸술폭사이드 중에서 또는 헥사메틸인산트리아미드 중에서, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르중에서 수행하거나 과량이 1-메틸-4-아미노-피페리딘중에서 직접 수행한다. 이 반응은 20 내지 180℃의 온도, 바람직하게는 방출되는 알코올의 비점(공비증류에 의해 유리하게, 동시에 제거된다)에서 수행한다.

본 발명에 따르는 일반식(Ⅰ)의 디벤조아제핀온은 비대칭 탄소원자를 함유한다. 그러므로, 이들 화합물은 거울상 이성체 형태로 될 수도 있다. 본 발명은 개개의 거울상 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

일반식(Ⅰ)의 화합물의 라세미체의 분할은, 공지된 방법에 따라, 예를 들면(+)- 또는(-)-타르타르산과 같은 광학적 활성산, 또는 (+)- 또는 (-)- 디아세틸 타르타르산, (+)- 또는(-)-모노메틸타르타레이트 또는(+)-캄포술폰산과 같은 이의 유도체를 사용하여 수행할 수 있다.

이성체를 분리시키는 통상적인 방법에 따라, 일반식(Ⅰ)의 화합물의 라세미체를, 용매중에서 동몰양으로, 상술된 광학적 활성산중의 하나와 반응시키고 수득된 결정성 광학적 활성염들을 그들의 용해도 차이를 기초로 하여 분리시킨다. 이 반응은, 상기 염들에 대해 충분한 용해도 차이를 나타내는 용매중에서 수행할 수 있다. 바람직하게는 메탄올, 에탄올 또는 이들의 혼합물(예를 들면, 50 : 50의 부피비)을 사용한다.

그 다음, 광학적 활성염들의 각각을 물에 용해시키고, 중화시켜 상응하는 유리화합물을(+) 또는(-) 형태로 수득한다. 상술된 공정이 단지 하나의 구조식(IV)의 이성체로 수행되는 경우, 단지 하나의 이성체가 수득된다.

출발화합물로서 사용된 구조식(Ⅱ)의 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온은, 무수염화 알루미늄의 존재하에, 2-벤질-페닐이소시아네이트를 가열시켜 수득한다[참조 : Helv. Chim. Act. 48, 336(1965)], 하지만, 공지된 모르판트리돈(morphantridone)으로부터의 촉매적 수소첨가에 의해 쉽게 제조할 수도 있다.

구조식(IV)의 카복실산은, 5,11-디하이드로-11-알데하이도-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 빙초산/황산중에서 나트륨 디크로메이트로 산화시켜 수득한다.[참조 : K. Ackermann et al., Can. J. Chem. 47, 4327(1969)]알데하이도 화합물은, 공지된 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-디온(morphanthridone)으로부터 제조된다. 또한, 구조식(IV)의 화합물은 가치 있는 약학적 특성을 나타내는데 : 특히 항-궤양 특성 및 위산분비 억제효과뿐만 아니라 위장 통로(특히, 민감한 결장)의 여러 기타 질병에 대한 바람직한 효과를 나타낸다.

한편의 항-궤양 및 항-분비효과와, 그 반면의, 항콜린 활성성분을 함유하는 치료제에 통상적으로 유발하는 눈동자크기 및 눈물과 침의 분비에 대한 바람직하지 못한 영향과의 바람직한 관계는, 그 물질을 치료용으로 사용하기 위해 특히 중요하다. 하기의 시험은, 본 발명에 따르는 화합물이 이 견지에서 특히 바람직한 관계를 나타냄을 보여준다.

항무스카린 활성의 선택도에 대한 시험

목적

무스카린 수용체의 특정 아고니스트(agonist)인 옥소트레모린(Oxotremorin)은, 쥐에 있어서, 위 점막의 장해를 일으키고 침의 분비를 증가시킨다. 이 시험 모델은, 위에 대한 항무스카린 물질의 어떠한 선택적 활성도 측정할 수 있도록 선택한다.

방법

몸무게 120 내지 150g의 흰 쥐 암컷(Crl : COBS-CD(SD)BR strain) 10마리를 각각의 치료군으로 사용한다. 이들 쥐가 물을 마시는 것은 허락되지만 시험 시작전 24시간 동안 음식을 주지 않는다. 예비시험에서, 조사된 각각의 증상에 대한 옥소트레모린의 무스카린 영향을 측정하기 위하여, 각각의 증상에 대하여 최소한 3회 투여량으로 용량-활성 곡선을 그린다.

항무스카린 물질을 시험하는 경우, 사용된 옥소트레모린 용량은, 증상을 일으켜 예비시험에서의 동물의 90 내지 100%에게 영향을 주는 용량이다.

위 점막의 장해 : 0.62mg/kg i. v.

침의 분비 : 0.083mg/kg i. v

각각의 항무스카린 물질을, 옥소트레모린의 투여 15분전에, 주사에 의해 균일하게 측정된 용량으로 투여한다. 대조군에게는, 시험물질대신 용매 및 현탁제를 상응하는 양으로 투여한다.

옥소트레모린의 투여 후 즉시, 그 동물들을 15분동안 유리상자내에서 관찰한다.

옥소트레모린에 의해 유발된 침분비의 영향에 대한 시험은, 블라인드(blind) 테스트(즉, 연구자가 동물이 무슨 예비처리를 받았는지 모른다)로서 수행한다.

그 결과를, 옥소트레모린 영향의 퍼센트억제(문제의 증상이 없는 동물의 퍼센트)로서 나타낸다.

$ED_{50}$ 값을, 리취필드(LITCHFIELD)와 윌콕슨(WILCOXON)의 방법(J. Pharmacol, Exp. Ther. 96, 99, 1949]을 사용하여 측정한다.

위에서의 점막의 장해에 대한 영향은 하기와 같이 평가한다.

위점막에 대한 장해는 네오스티그민(콜리네스-테라제 억제제) 1mg/kg의 경구투여 30분후 옥소트레모린 0.62mg/kg을 정맥내 주사하여 유발시킨다.

네오스티그민의 투여 60분후, 동물을 죽여 위를 떼어내고 점막의 장해의 상태를 조사한다. 시험물질의 보호효과는 퍼센트억제(장해가 없는 동물의 퍼센트)로서 나타낸다. $ED_{70}$ 값을, 리취필드와 윌콕슨의 방법(상기 참조)을 사용하여 측정한다.

산동증(Mydriasis)

쥐의 눈동자 크기에 대한 시험물질의 영향을 하기와 같이 조사한다.

시험물질을, 10마리의 동물군에 균일하게 측정된 용량으로 최소한 3회 정맥내 투여한다. 눈동자에 어떠한 변화(산동 및 축동의 유발)가 일어났는지 보기 위해, 10분동안 눈동자 크기를 관찰한 다음 블라인드테스트(즉 연구자가 동물이 받은 예비처리를 알지 못한다)를 수행한다. 산동증을 일으킨 시험동물의 퍼센트를 측정한다. $ED_{50}$ 값을 리취필드와 윌콕슨의 방법(상기 참조)에 따라 다시 측정한다.

무스카린 수용체에 대한 결합의 연구

$IC_{50}$값의 측정

기관(器官) 제공용으로 무게 180 내지 220g의 스프라규-돌레이(Sprague-Dawley) 쥐 숫컷을 사용한다. 위와 뇌피질을 떼어낸 후, 나머지 모든 단계를 얼음-냉각 Hepes-HCl 버퍼(pH 7.4 :100밀리몰의 NaCl, 10밀리몰의 $MgC_{l2}$)내에서 수행한다. 위 바닥의 유연한 근육을 위 점막으로부터 분리시키고 예비균질화시킨다. 모든 기관을 포터(potter) 장치내에서 균질화시킨다.

결합시험을 위해, 균질화된 기관표본을 하기와 같이 희석한다.

위의 바닥으로부터의 유연한 근육 1 : 100

뇌피질 1 : 3000

균질화된 기관표본을, 특정농도이 래디오리간드(radkioligand) 및 일련의 농도의 비-방사성 시험물질과 함께 30℃의 에펜도르프(Eppendorf)원심튜브내에서 보온한다. 항온기간은 45분이다. 0.3N몰의 $^{3}$H-N-메틸스코폴아민($^{3}$ H-NMS)을 래디오리간드로서 사용한다. 항온을 멈춘 후, 14,000g을 원심분리시켜 팰릿(pellet) 내의 방사성을 측정한다. 그것은, $^{3}$H-NMS의 특정 및 비-특정결합의 합계를 나타낸다. 비-특정 결합의 비율은, 1μ몰의 퀴뉴클리디닐 벤질레이트의 존재하에 결합되는 방사능으로서 정의된다. 각 경우에 4회 측정한다. 비-라벨된 시험물질의 $IC_{50}$ 값을 도표로 측정한다. 그것들은,

여러기관중의 무스카린 수용체에 대한 $^{3}$H-NMS의 특정결합을 50%가지 억제하는 시험물질의 농도를 나타낸다. 예를들면, 하기와 같은 화합물을 상술한 바와 같이 연구하였다.

A=5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)-아미노]카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온,

B=5,11-디하이드로-11[(1-메틸-4-피페리디닐)-아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온,

C=5,11-디하이드로-11[(4-메틸-1-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온,

결과

| 물질 | 수용체 결합시험 $IC_{50}$[n Mol $l^{-1}$] | | 옥소트레모린 시험[μg/kg] i.v. | | 산동증 $ED_{50}$[μg/kg] i.v. |
|---|---|---|---|---|---|
| | 피질 | 위의 바딕으로부터의 유연한 근육 | 향 체양효과 $ED_{70}$ | 침분비 억제 $ED_{50}$ | |
| A | 40 | 700 | 22 | 190 | 75 |
| B | 25 | 150 | 13 | 186 | 179 |
| C | 30 | 400 | 80 | 335 | 161 |

앞의 표에서의 데이타는, 상술한 화합물들이, 일반적으로, 무스카린 수용체에 대해 높은 친화력을 갖고 있음을 보여준다. 또한, 그 숫자들은, 신규의 일반식(Ⅰ)의 화합물이 다른 조직의 무스카린 수용체를 식별함을 보여준다. 이것은, 위의 유연한 근육으로부터 수득된 표본과 비교된, 뇌피질의 표본에 대한 시험에서의 상당히 낮은 $IC_{50}$값에 의해 나타난다.

앞의 표에서의 약학적 데이타는, -수용체 결합 연구와 완전히 일치하여- 위 점막의 옥소트레모린-유발된 장해의 형성이, 침분비의 억제 및 산동증이 관찰되지 않는 용량으로 상술한 화합물에 의해 억제됨을 보여준다.

일반식(Ⅰ)의 화합물은, 쥐의 경우, 1000mg/kg 이상의 투여량에서도 거의 비-독성이다.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. "M. P"는 "융점"이고, "D"는 "분해"이다.

[실시예 1]

5,11-디하이드로-11-[(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

순수 테트라하이드로푸란 70ml 중의 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 5g(0.024몰)의 용액에, 상온에서 교반시키면서, n-부틸리튬(헥산중의 15%) 25.6g을 적가한다. 이 혼합물을 40℃에서 30분동안 교반시킨 다음 5℃에서 그 용액에 에틸 1-메틸-4-피페리디노아세테이트 11.1g(0.06몰)을 적가한다. 이 혼합물을 30분동안 더 교반시킨 다음 용매를 진공제거시킨다. 잔류물을 소량의 물에 용해시키고 희석염산으로 산성화시킨 다음 에테르로 다시 추출한다. 에테르 추출물을 버린다. 탄산칼륨을 첨가하여 수상을 알칼리성화시키고 클로로포름으로 철저하게 추출한다. 화합된 클로로포름 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공 증발시켜 무수상태로 한다.

조 생성물을, 용리제로서 클로로포름/에틸 아세테이트/메탄올의 혼합물을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그라피하여 정제한다. 용리액으로부터, 에틸아세테이트로 재결정화시킨 후 융점 218내지 220℃의 목적하는 화합물 950mg(이론치의 11%)을 수득한다.

[실시예 2]

5,11-디하이드로-11-[(4-메틸-1-피페라지닐)-아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

실시예 1과 유사하게, 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 및 에틸 4-메틸-1-피페라지노-아세테이트로부터 21%의 수율로 제조한다.

융점 : 184 내지 186℃

[실시예 3]

5,11-디하이드로-11-[(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온-11-카복실산 2.5g을 클로로포름 50ml와 염화티오닐 15ml의 혼합물중에서 완전히 용해될 때까지 환류시킨다. 그 다음 용매를 진공제거시키고 잔류물을 디옥산 50ml에 용해시킨다. 디옥산 50ml중의 4-아미노-1-메틸-1피페리딘 2.2g의 혼합물을 이 용액에 서서히 적가한 다음 생성 혼합물을 50℃에서 60분동안 교반시킨다. 이를 진공증발시키고, 잔류물을 소량의 물과 혼합한 다음, 그 용액을 탄산칼륨으로 포화시키고 에틸 아세테이트로 철저하게 추출한다. 화합된 추출물을 활성목탄을 통해 여과시킨 다음 진공농축시켜 무수상태로 한다. 조 생성물을, 용리제로서 메탄올을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그라피하여 정제한다. 융점 230 내지 231℃의 무색 결정을 1.3g의 수율(이론치의 36%)로 수득한다.

융점(염화수소) : 306 내지 307℃(분해)

[실시예 4]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

에틸아세테이트 150ml 중의 5,11-디하이드로-6-옥소-6H-디벤즈[b,e]아제핀-11-카복실산 2.5g(0.01몰) 및 트리에틸아민 2.0g(0.02몰)의 현탁액에 에틸 클로로포르메이트 1.8g(0.01몰)을, 얼음으로 냉각시키면서 서서히 적가한다. 생성 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 에틸 아세테이트 20㎖중의 4-아미노-1-메틸-피페리딘 1.25g(0.01몰)의 용액을 거기에 적가한다. 밤새 방치한 후, 반응용액을 희석염산으로 수회 추출하고, 수성 산성 추출물을 분리시킨 다음, 예를 들어, 고체 중탄산나트륨을 첨가하여 중화시킨다. 수용액을 에틸 아세테이트로 철저하게 추출하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 진공농축시켜 무수상태로 한다. 잔류물을 소량의 에테르에 온침시켜, 융점 230 내지 231℃의 결정을 1.8g의 수율(이론치의 51%)로 수득한다. 혼합융점, 박층 크로마토그라피 및 IR 스펙트럼에 따르면, 상기 물질은 실시예 3에서 수득된 생성물과 동일하다.

[실시예 5]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

테트라하이드로푸란 100ml 중의 5,11-디하이드로-6-옥소-6H-디벤즈[b,e]아제핀-11-카복실산 5g(0.02몰)의 현탁액에 N,N'-카보닐디이미다졸 3.5g(0.022몰)을 첨가하고 그 혼합물을 40℃로 30분 동안 가열한다. 그 다음, 40아미노-1-메틸피페리딘 2.5g(0.022몰)을 첨가하고 그 혼합물을 40℃로 2시간 동안 더 가열한다. 냉각 후, 용매를 진공 제거시키고 잔류물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그라피(염화에틸렌/메탄올=9/1)에 의해 정제한다. 그 용리액으로부터, 융점 230내지 231℃의 목적하는 화합물 4.8g(68%)을 수득한다. 혼합 융점, 박측 크로마토그라피, 및 IR 스펙트럼에 따르면, 상기 물질은 실시예 3에서 수득된 생성물과 동일하다.

[실시예 6]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

테트라하이드로푸란 180ml 중의 5,11-디하이드로-6-옥소-6H-디벤즈[b,e]아제핀-11-카복실산 5g(0.02몰)과 N,N'-디시클로헥실-카보디이미드 4.5g(0.022몰)의 현탁액을 40℃로 60분동안 가열한다. 반응 용액에 4-아미노-1-메틸-피페리딘 2.5g(0.022몰)을 적가한 다음 40 내지 50℃로 2시간 동안 더 가열한다. 냉각후, 그 용액을 진공 증발시키고 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그라피(염화메틸렌 / 메탄올=9/1)에 의해 정제한다. 융점 230 내지 231℃의 결정을 3.7g의 수율(이론치의 53%)로 그 용리액으로부터 수득한다. 혼합 융점, 박층 크로마토그라피 및 IR 스펙트럼에 따르면, 상기 물질은 실시예 3에서 수득한 생성물과 동일하다.

[실시예 7]

5,11-디하이드로-11-[(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

실시예 1과 유사하게, 테트라하이드로푸란 50ml와 n-부틸리튬 21.3ml(0.032몰, 핵산중의 1.6몰)중의 디이소프로필아민 3.0g(0.03몰)의 용액을, 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 2.0g(0.01몰) 및 메틸 1-메틸-4-피페리디노아세테이트 5.5g(0.032몰)과 -10℃에서 반응시킨다.

조 생성물을 실리카겔상의 크로마토그라피에 의해 정제한 후, 혼합 융점, 박층 크로마토그라피 및 IR 스펙트럼에 따라. 실시예 1에서 수득된 생성물과 동일한 화합물을 수득한다. 수율 : 1.04g(이론치의 30%)

[실시예 8]

5,11-디하이드로-11-[(4-메틸-1-피페라지닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

실시예 1과 유사하게, 순수 테트라하이드로푸란 200ml중의, 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 10g(0.048몰), 페닐리튬(벤젠 / 에테르중의 20%) 50g(0.12몰) 및 부틸 4-메틸-1-피페라지노아세테이트 20.5g(0.096몰)을 반응시켜, 4.2g의 수율(이론치의 25%)로 제조한다.

혼합 융점, 박층 크로마토 그라피 및 IR 스펙트럼에 따르면, 생성 화합물은, 실시예 2에서 수득된 생성물과 동일하다.

[실시예 9]

5,11-디하이드로-11-[(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온

실시예 1과 유사하게, 순수 테트라하이드로푸란 100ml중에서, 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 5.0g(0.024몰), n-부틸리튬(헥산중의 1.6몰) 및 벤질 1-메틸-4-피페리디노아세테이트 11.9g(0.048몰)을 반응시켜, 1.7g의 수율(이론치의 20%)로 제조한다.

혼합 융점, 박층 크로마토그라피 및 IR 스펙트럼에 따르면, 생성 화합물은, 실시예 1에서 수득된 생성물과 동일하다.

하기 실시예는 약제 조성물의 제조에 관한 것이다.

[실시예 Ⅰ]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 25mg을 함유하는 정제

조성물 :

1정제 함유물

| | |
|---|---|
| 활성물질 | 25.0mg |
| 락토오스 | 148.0mg |
| 감자녹말 | 65.0mg |
| 마그네슘 스테아레이트 | 2.0mg |
| | 240.0mg |

방법

감자녹말을 가열하여 10% 점액을 제조한다. 활성 물질, 락토스 및 감자녹말의 잔류물을 첨가하고 그 점액을 메쉬크기 1.5㎜의 스크린을 통해 통과시켜 과립화시킨다. 과립을 45℃에서 건조시키고, 동

일한 스크린을 통해 다시 통과시킨 다음, 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 압축시켜 정제를 형성한다.

정제의 무게 : 240mg

펀치(punch) : 9mm

[실시예 II]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 함유하는 제피정

실시예(Ⅰ)에 따라 제조된 정제를, 거의 설탕 및 탈크로 이루어진 코팅을 사용하여 공지된 방법으로 피복시킨다. 완성된 제피정을 밀랍으로 광을 낸다.

제피정의 무게 : 300mg

[실시예 III]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 하이드로클로라이드 1mg을 함유하는 앰플

조성물

1앰풀 함유물 :

| | |
|---|---|
| 활성물질 | 1.0mg |
| 염화나트륨 | 8.0mg |

증류수를 첨가하여 1ml로 한다.

방법

활성물질 및 염화나트륨을 증류수에 용해시킨 다음 특정부피로 만든다. 그용액을 멸균여과시키고 1ml 앰풀에 붓는다.

멸균 : 120℃에서 20분

[실시예 IV]

5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 25mg을 함유하는 좌약

조성물 :

1좌약 함유물 :

| | |
|---|---|
| 활성물질 | 5.0mg |
| 좌약연제(예를 들면, Witepsol W45®) | 1695.0mg |
| | 1700.0mg |

방법

미세하게 분말화된 활성물질을, 40℃로 냉각시킨 용해된 좌약 연제에 현탁시킨다. 37℃에서 연제를 약간 차가운 좌약 주형에 붓는다.

좌약의 무게 : 1.7g

[실시예 V]

용액 100ml 당 5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 하이드로클로라이드 0.5g을 함유하는 점적제

조성물

100ml의 점적제 용액 함유물

| | |
|---|---|
| 메틸-하이드로벤조에이트 | 0.035g |
| 프로필 p-하이드로벤조에이트 | 0.015g |
| 아니솔 | 0.05g |
| 멘톨 | 0.06g |
| 순수 에탄올 | 10.0g |
| 활성물질 | 0.5g |
| 나트륨 시클라메이트 | 1.0g |
| 글리세롤 | 15.0g |

증류수를 첨가하여 100ml로 한다.

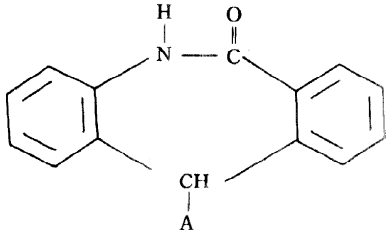
방법

활성물질 및 나트륨 시클라이트를 약 70ml의 물에 용해시키고 글리세롤을 첨가한다. p-하이드록시-벤조에이트, 아니솔 및 멘톨을 에탄올에 용해시키고 이 용액을 교반시키면서 상기 수용액에 첨가한다. 마지막으로 물을 사용하여 혼합물을 100ml로 만들고 여과하여 현탁 입자를 제거한다.

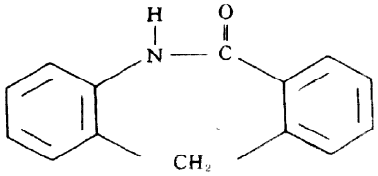
## *(57) 청구의 범위*

### 청구항 1

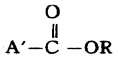
하기 구조식(II)의 5,11-디하이드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 그의 디리튬염으로 전환시킨 다음 이 디리튬염을 하기 일반식(III)의 에스테르와 반응시키고, 필요하다면, 생성된 화합물을, 무기산 또는 유기산과의 산부가염으로 전환시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(Ia)의 치환된 5,11-디하이드로]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 및 이의 산부가염을 제조하는 방법.



(Ia)



(II)

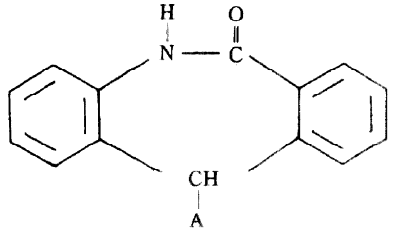


(III)

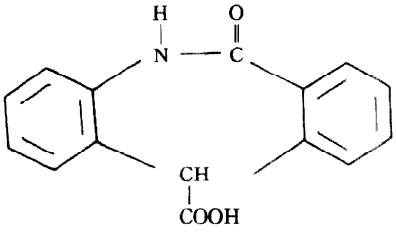
상기식에서, A는 (1-메틸-4-피페리디닐)아세틸 또는 (4-메틸-1-피페라지닐)아세틸이고, A'는 (1-메틸-4-피페리디닐)메틸 또는(4-메틸-1-피페라지닐)-메틸기이고, R은 탄소수 1 내지 10의 알킬기 또는 탄소수 7 내지 13의 아르알킬기이다.

### 청구항 2

하기 구조식(IV)의 카복실산의 반응성 유도체를 1-메틸-4-아미노-피페리딘과 반응시키고, 필요하다면, 그 생성물을 무기산 또는 유기산과의 산부가염으로 전환시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(Ib)의 5,11-디하이드로-11-[[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]카보닐]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 및 이의 산부가염을 제조하는 방법



(Ib)



(IV)

상기식에서, A는 (1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-카보닐기이다.

### 청구항 3

제 1항에 있어서, 구조식(II)의 화합물을, -60℃ 내지 0℃의 온도에서 임의로 테트라메틸에틸렌 디아민의 존재하에 n-부틸리튬을 사용하거나 유기 불활성 용매중에서, 3급 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 디시클로헥실아미드 또는 리튬페닐을 사용하여 그의 디리튬염으로 전환시키고, 일반식(III)의 에스테르와의 후속 반응을, 주위온도 이하의 온도로 동일한 반응 혼합물중에서 수행함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 4**

제 2항에 있어서, 사용된 구조식(IV)의 카복실산의 반응성 유도체가 산 할로겐화물, 혼합 무수물, N,N'-카보닐디이미다졸 또는 N,N'-디시클로헥실카보디이미드와의 반응성생성물, 또는 탄소수 1 내지 8의 지방족 알코올 또는 탄소수 7 내지 13의 아르지방족 알코올과 이의 에스테르이고, 반응성 유도체를, 주위온도 내지 반응 혼합물의 비점에서, 불활성 유기용매의 존재하 또는 과량의 1-메틸-4-아미노-피페리딘 존재하에 1-메틸-4-아미노-피페리딘과 반응시킴을 특징으로 하는 방법

**청구항 5**

제 1항에 있어서, 5,11-디하이드로-11-[(1-메틸-4-피페리디닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는 방법

**청구항 6**

제 1항에 있어서, 5,11-디하이드로-11-[(4-메틸-1-피페라지닐)아세틸]-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는 방법.