(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
C07D 223/16

(45) 공고일자 1990년02월28일
(11) 공고번호 특1990-0001214

(21) 출원번호	특1983-0002597	(65) 공개번호	특1984-0005103
(22) 출원일자	1983년06월11일	(43) 공개일자	1984년11월03일

(30) 우선권주장 387,916 1982년06월14일 미국(US)
(71) 출원인 훽스트-로우쎌 파마슈티컬 인코포레이티드 마크 이.로가트
미국 뉴저어지 08876 소머빌레 루트 202-206 노우스

(72) 발명자 리챠드 챨레스 에플란드
미국 뉴저어지 08807 브리지워터 롤링 힐스로드 544
조세프 토마스 클레인
미국 뉴저어지 08807 브리지워터
라리 데이비스
미국 뉴저어지 08557 서지안트스빌레

(74) 대리인 이병호

심사관 : 박병석 (책자공보 제1780호)

(54) 1-아릴옥시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

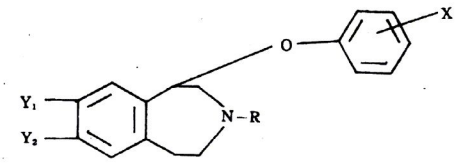
[발명의 명칭]

1-아릴옥시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

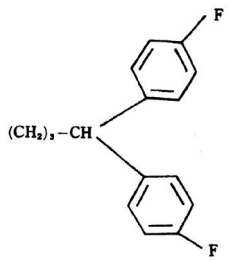
우리가 아는 한 본 발명의 화합물은 지금까지는 설명되거나 시사되지 않았다.

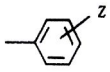
본 발명의 화합물은 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 약학적으로 허용될 수 있는 이의 산부가염이고,



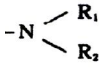
(I)

상기 식에서, Y_1과 Y_2는 동일하거나 다르며, 수소 또는 저급 알콕시이고, X는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, CF_3, CN, NO_2 또는 NH_2등이고, R은 수소, 저급알킬, 시클로알킬, 저급알킬,





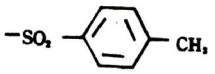
일반식-알킬렌 의 아르 저급알킬(여기에서, Z는 수소, 할로겐, 저급$_{322}$

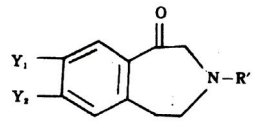


의 알킬렌 아민(여기에서, R_1과 R_2는 같거나 다르고, 수소, 저급알킬)등이다.

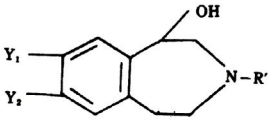
상기 정의에서 "저급"이란 말은 탄소수 1 내지 6의 그룹을 의미한다. "알킬"이란 말은 불포화된 것

을 포함하지 않는 직쇄 또는 측쇄의 탄화수소(예 : 메틸, 에틸, 이소프로필, 2-부틸, 네오펜틸, n-헥실 등)를 가리키고, "알콕시"란 말은 에테르 산소(예 : 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시등)로부터 이의 유리 원자가 결합을 가진 에테르 산소를 통해 연결된 알킬 그룹으로 구성된 1가 치환기를 가리키고, "시클로알킬 저급알킬"이란 말은 저급 알킬 그룹의 탄소로부터 이의 유리 원자가 결합을 가진 저급 알킬 그룹을 통해 연결된 탄소수 3 내지 7(예 : 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸등)의 카보시클릭환을 적어도 하나 가지고 있는 포화 탄화수소 그룹으로 구성된 1가의 치환기를 가리키고, "아르저급알킬"이란 말은 저급 알킬렌 그룹의 탄소로부터 이의 유리 원자가 결합 및 일반식-알킬렌  (여기에서, Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, CF_3, NO_3 및 NH_2등)을 가진 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 아릴 그룹(예 : 페닐, p-니트로페닐, o-톨루일, m-메톡시페닐등)로 구성된 1가의 치환기를 가리키고, "알킬렌"이란 말은 이의 2개의 말단 탄소[예 : 에틸렌($-CH_2CH_2-$), $(CH_3-\overset{|}{C}H-CH_2-)$ 프로필렌($-CH_3CH_2-CH_2-$), 이소프로필렌 등]로부터 원자가 결합을 가진것으로부터 유도된 저급 측쇄 또는 비측쇄 알킬 그룹의 2가의 라디칼을 가리키고, "할로겐"이란

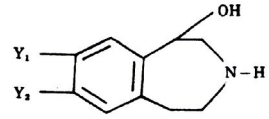
본 발명의 화합물은 다음 방법으로 제조한다. 특별한 언급이 없는 한 치환기 Y_1 Y_2, X, R, R_1과 R_2는 상기와 같다. 일반식(II)의 치환된 벤즈아제핀[여기에서, R'는 토실그룹()또는 메실그룹($-SO_2CH_3$)]이 선택적이다.


(II)

화합물(II)는 통상적인 방법으로 환원되는데, 예를 들면 $NaBH_4$와 반응하여 일반식(III)의 치환된 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 형성한다.

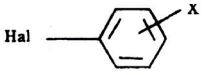

(III)

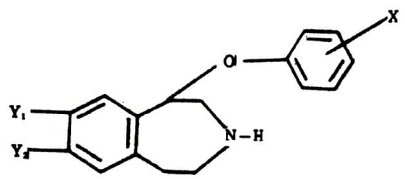
화합물(III)은 액체 암모니아 또는 에탄올 존재하 알칼리 금속(예 : Na^+ 또는 K^+)으로 환원되거나, 보론 복합체 또는 알루미늄 수소화물[예 : 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드]로 환원하여 탈토실화 또는 탈메실화하면, 일반식(IV)의 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 형성한다.


(IV)

화합물(II)를 환원하여 화합물(III)을 만들고, 화합물(III)을 탈토실화 또는 탈메실화하며 화합물(IV)를 만드는 것은 공지의 것이고, 화합물(II)은 참고 문헌속에 통합된

화합물(IV)을 일반식(V)(여기에서, X는 상기와 같고, Hal은 할로겐이다)를 가진 할라이드와 반응 시키면, 본 발명의 일반식(IV)의 화합물이 형성된다.

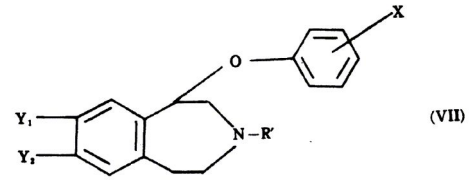

(V)


(VI)

화합물(VI)는 전형적으로 시판 윌리암손(williamson)에테르 합성품과 같은 친핵성 반응 조건하(예 : NaH와 같은 강염기 존재하), 불활성 용매[예 : 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설폭사이드(DMSO), 벤젠, 톨루엔]와 0° 내지 120℃의 온도에서, 화합물(IV)와 (V)를 2내지 96시간동안 반응시켜 수득한다.

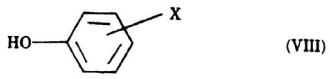
화합물(VI)는 다음 방법으로도 제조할 수 있다. 화합물(III)은 상기의 방법으로 할라이드(V)와 반응하

면, 일반식(VII)(여기에서, R'는 토실 또는 메실이다)를 가진 본 발명의 중간 생성물을 생성한다.



(VII)

화합물(VII)는 통상적인 조건하에서 불황성용매(예; 톨루엔)중, 25내지 70℃에서 24 내지 28시간 동안 공지의 환원제[예 : 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드$_{22232}$

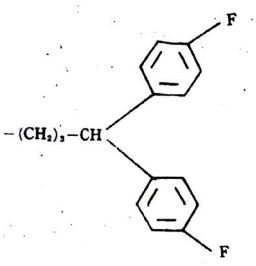


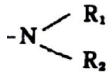
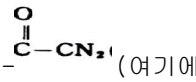
(VIII)

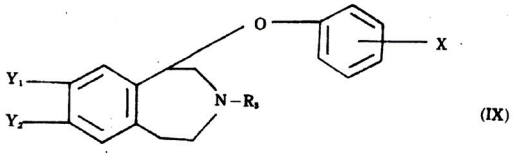
말하자면, 화합물(III)과 화합물(IV)을 트리페닐포스핀 및 용매(예 : 벤젠)와 혼합한다. 생성된 용액에 디에틸아조디카복실레이트를 가한다.

생성된 반응 혼합물을 질소대기하 5내지 25℃에서, 통상적으로 6 내지 30시간동안 방치하면, 화합물(VII)의 중간 생성물이 생성되고, 이번에는 이 중간생성물을 나트륨 비스(2-메톡시-에톡시)아루미늄 하이드라이드와 반응시키면 본 발명의 화합물(VI)이 생성된다.

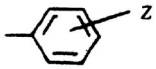
본 발명의 화합물(VI)을 통상적인 친핵성 반응 조건하에서 일반식 Hal-R_3를 가진 할라이드[여기에서 Hal은 할로겐이고, R_3는 저급알킬, 시클로알킬 저급알킬,

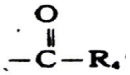
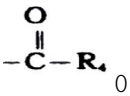


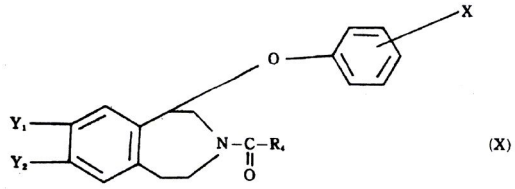
알킬렌  (여기에서, 알킬렌 부분은 탄소수 1내지 6이고. Z는 수소, $_{32\ 2}$  (여기에서, R_4는 탄소수 1내지 5의 알킬이다) 또는 -알킬렌  (여기에서, 알킬렌 부분은 탄소수 1내지 5이고, Z는 상기와 같다), -알킬렌-CN(여기에서 알킬렌 부분은 탄소수 1 내지 5이다), -알킬렌  (여기에서, 알킬렌 부분은 탄소수 1내지 6이다), -알킬렌- (여기에서, 알킬렌 부분은 탄소수 1 내지 5이다)]와 반응시키면, 본 발명의 화합물(IX)이 생성된다.



(IX)

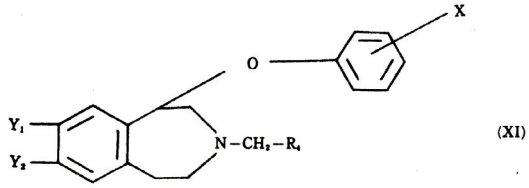
전형적으로 화합물(VI)는 염기(예 : $NaHCO_3$, K_2CO_3, Na_1CO_3등)존재하, 불활성 용매(예 : DMF, 부탄올, 아세톤, 2-부타논등)중, 70 내지 120℃의 온도에서 2 내지 24시간 동안 할라이드 Hal-R_3와 반응시키면, 화합물(VIII)을 생성한다. 여기에서 R_3는 저급 알킬 또는 일반식 -알킬렌  의 아르 저급알킬이고, 보통 이 반응을 K_2CO_3 또는 Na_2CO_3 존재하 70 내지 120℃의 온도에서 2 내지 24시간 동안 수행하면, 화합물(IX)$_3$  (아르저급알킬)이다].

할라이드 Hal-R_3의 R_3가  일 때, 전형적으로 이 반응을 염기(예 : $NaHCO_3$, 트리메틸아민등) 존재하, 용매(예 : CH_2Cl_2, $CHCl_3$등)중, 5 내지 60℃의 온도범위에서 2 내지 24시간 동안 수행하면, 화합물(IX) [여기에서 R_3는 일반식(X)를 가진 본 발명의 중간 생성물  이고, R_4는 상기 정의와 같다]가 생성된다.



(X)

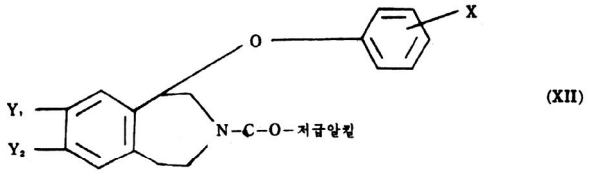
화합물(X)의 카보닐 그룹은 통상적인 방법으로 환원제[예 : 금속 수소화물의 복합체(예 : $LiAlH_4$, 나트륨비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물)]로 메틸렌 그룹이 될 때까지 환원하면, 본 발명의 화합물(IX)가 생성된다(여기에서, R_3는 저급알킬 또는 일반식(XI)를 가진 아르 저급 알킬이고



(XI)

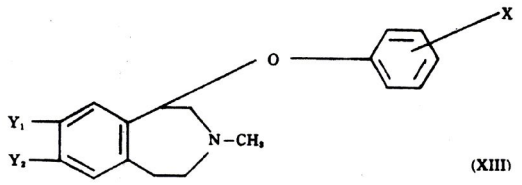
상기 식에서, R_4는 상기와 같다.

R_3가 메틸인 화합물(Ⅷ)을 생성하는 다른 방법에서, 화합물(Ⅴ)는 통상적인 방법으로 저급알킬 할로포르메이트(예 : 에틸클로로포르메이트)와 반응시키면, 본 발명의 중간 생성물(XII)이 생성된다.



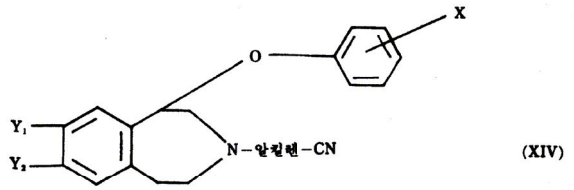
(XII)

화합물(XII)는 통상적인 방법으로 $LiAlH_4$등을 처리하여 환원하면 R_3가 메틸인 화합물(XIII)가 생성된다.



(XIII)

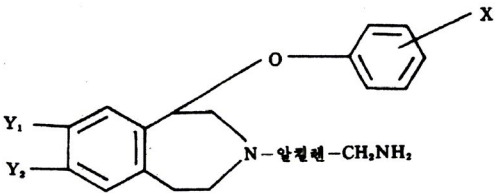
여기에서, 할라이드 Hal-R_3는 할로치환된 알킬 나트릴(예 : 클로로아세토니트릴)이고, 할라이드를 염기(예 : $NaHCO_3$, K_2CO_3 등) 존재하, 적당한 용매(예 : DMF등)중, 25 내지 60℃의 온도에서 1 내지 3시간동안 화합물(Ⅵ)와 반응시키면, R_3가-알킬렌-CN



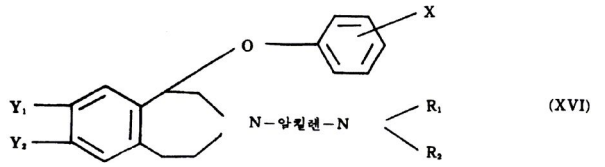
(XIV)

이번에는 화합물(XIV)를 통상적인 방법으로 불활성 용매(예 : THF등)중, 25 내지 65℃에서 1 내지 3시간 동안 금속 수소화물[예 : $LiAlH_4$, 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)-알루미늄 수소화물 또는 보란등]로 시

안 그룹이 환원될때까지 환원하면, 알킬렌 부분이 탄소수 1 내지 5인 본 발명의 화합물(XV)가 생성된다.

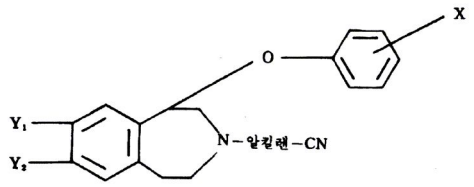


할라이드 Hal-R_3가 할로 치환된 알킬아민(N-치환 또는 비치환)일 때, 할라이드 Hal-R_3와 화합물(VI)를 보통 염기(예 : Na_2CO_3, K_2CO_3 등) 존재하, 용매(예 : DMF, n-부탄올등)중 25 내지 80℃의 온도에서 1 내지 3시간 동안 반응시키면, R_3가-알킬렌-N $\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$ 이고, 알킬렌 부분이 탄소수 1 내지 6의 (XVI)인 본 발명의 화합물(IX)가 생성된다.



(XVI)

다른 방법에서, 화합물(VI)를 보통 25 내지 80℃의 온도에서 1 내지 20시간동안 일반식 알케닐-CN(여기에서, 알케닐 부분은 탄소수 1 내지 5이고, 예를 들면, 아크릴로니트릴이 있다)을 갖는 측쇄 또는 직쇄의 알케닐 시아나이드와 반응시키면, 본 발명의 중간 생성 화합물이 생성되는데, 불포화 결합과 교차되어 알킬렌 부분이 탄소수 1 내지 5인 일반식(XIV)를 가진 본 발명의 중간 생성 화합물을 생성한다.



중간 생성물(XIV)를 상기와 같이 환원하면, 일반식(XV)를 가진 본 발명의 화합물이 생성된다.

화합물(XI)와 (XIII)와 (XVI)(여기에서, R_1 및/또는 R_2는 수소이다)의 N-알킬 유도체는 통상적인 방법으로 그것에 의하여 모노-또는 비-치환된 화합물이 수득되는 알킬 할라이드 화합물과 반응하여 제조된다.(여기에서, 적어도 R_1 또는 R_2는 저급 알킬이다.) 대신에, 이 화합물을 알킬 또는 아릴 클르로포르메이트와 반응시키고, 다음에 생성된 화합물을 $LiAlH_4$ 또는 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알루미늄 수소화물로 환원하면, 적어도 R_1 또는 R_2가 메틸인 본 발명의 화합물이 생성된다.

X 및/또는 Z가 니트로일때, 이런 그룹은 통상적인 환원제와 조건(예 : 금속과 산으로; 촉매적으로 수소와 pt, pd; 또는 $LiAlH_4$와 같은 금속 수소화물로 처리한다.)을 사용하여 아미노로 환원할 수 있다.

포유동물의 우울증을 치료하는데 있어서, 본 발명의 화합물을 쥐에 하수증을 유발하는 데트라벤아진을 억제하는 능력으로 유용하다는 것을 알 수 있다.

[유용한 항우울제에 대한 표준 분석의 신경 약물학의 국제 잡지 8,73(1969)참조]. 본 발명의 몇몇 화합물의 항우울 작용을 쥐에 하수증을 유발하는 데트라벤아진의 하수증을 50% 억제로 표 1에 표시되어 있다.

[표 1]

화 합 물	ED_{50}(경구) (mg/kg 체중)	ED_{50}(복강내) (mg/kg 체중)
7,8-디메톡시-3-메틸-1-메녹시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀옥살레이트	3.8	-
7,8-대메톡시-1-메녹시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤스아제핀옥살레이트	3.7	0.85
3-(2-아미노에틸)-1-(3-클로로페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀디옥살레이트	7.5	-
1-(3-클로로페녹시)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀옥살레이트	4.2	1.1
1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-2;3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀옥살레이트	-	2.9
이미프라민	-	1.28

이 자료는 본 발명의 화합물은 1일 체중당 0.1 내지50mg/kg 범위의 양으로 투여할 때, 포유동물에 항우울제로서 유용하다는 것을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 포유동물에서 혈압 하강 능력에 기인한 항고혈압제로서도 유용하다. 항고혈압 작용은 자발성 고혈압의 쥐에서 "약리학에서의 방법" A.Schwortz, Ed., Vol, I, Appleton-Century Crofts, New York, 1971, P, 135에 기술되어 있는 간접 꼬리 튕김 시험(indirect tail cuff method)으로 측정한다. 이 과정에서, 5마리의 한 그룹

[표 2]

화 합 물	용 량 (mg/kg 체중)	혈압강하 mmHg
3-메틸-1-(4-메틸페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드	50	35
1-(4-메톡시페녹시)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드	50	48
3-(2-아미노-1-메틸)에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트	50	51
3-(2-메틸아미노에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트	50	33
7,8-디메톡시-3-메틸 2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드	50	43
7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 옥살레이트	50	49
3-(2-아미노에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아지핀 디옥살레이트	50	61
구아네티딘	50	20

본 발명의 화합물을 1일 체중량 0.1 내지 50mg/kg의 유효한 경구, 비경구 또는 정맥투여의 용량으로 이런 처리를 필요로하는 실험대상에 투여할 때, 혈압강하가 나타난다. 이 범위에서 바람직한 유효량은 1일 체중량 약 0.1 내지 50mg/kg이다. 특히 바람직한 유효량은 1일 체중당 약 1mg이다. 어떤 특정 목적을 위하여, 특수한 섭생용량은 개인적인 필요와 투약 또는 본 발명의 화합물의 투약을 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조정될 수 있다. 여기 설명한 용량은 단순한 예이고, 어느 정도까지 본 발명의 분야 또는 실시예 제한을 가하려는 것은 아니다.

본 발명의 화합물은 포유동물에서 고통을 경감시키는 작용에 기인한 진통제로서도 유용하다. 이 화합물의 작용은 쥐의 진통제의 표준분석에서 2-페닐-1, 4-벤조퀴논으로부터 유도된 고통 시험에서 나타난다. (Proc, Soc, Exptl.Biol, Med., 95, 729(1957)).

[표 3]

화 합 물	용량(피하) mg/kg 체중	고통의 억제 %
7,8-디메톡시-1-(4-메톡시페녹시)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드	7.6	50
7,8-디메톡시-3-메틸-1-페녹시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈 아제핀 옥살레이트	20	58
1-(4-메톡시페녹시)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로 3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드	25	46
3-(3-아미노프로필)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈 아제핀디말레이트	8.2	50
1-(3-클로로페녹시)-3-(2-페닐에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈 아제핀 옥살레이트	25	42
1-(3-클로로페녹시)-3-시클로-프로필메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트	25	66
7,8-디메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈 아제핀 하이드로클로라이드	5.7	50
프로폭시펜	3.9	50

본 발명의 화합물을 1일 체중당 0.1내지 25mg/kg의 유효한 경구, 비경구 또는 정맥 투여의 용량으로 이런 처리를 필요로 하는 실험대상에 투여할 때, 무통성의 고통 완화가 나타난다.

이 범위에서, 바람직한 유효량은 1일 체중당 약 1 내지 10mg/kg이다.

특히 바람직한 유효량은 1일 체중당 약 2mg/kg이다.

특수한 목적을 위하여, 특수한 섭생용량은 개인적인 필요에 따라 조정되어야 한다. 여기에 설명한 용량은 단순한 예이고, 어느 정도까지 본 발명의 실제 분야를 제한하려는 것은 아니다.

본 발명의 화합물의 유효량은 경구적(캅셀 또는 정제), 비경구적(멸균용액 또는 현탁액), 몇몇 경우 정맥(멸균용액)등의 여러 가지 방법중 하나로 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물은 유효한 동안 제제화하고, 안정성, 결정화의 편이, 용해도를 증가시키는것과 같은 목적의 약학적으로 허용될 수 있는 산부가염의 형태로 투여할 수

바람직한 약학적으로 허용될 수 있는 산부가염에는 유기산(예 : 타타르산, 구연산, 아세트산, 숙신산, 말레산, 프마르산등)뿐 아니라 무기산(예 : 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 과염산등)으로부터 유도된

것이 포함된다.

본 발명의 화합물은 불활성 희석제 또는 식용 담체와 더불어 경구적으로 투여할 수 있다.

이 화합물은 젤라틴 캅술에 봉해 넣거나 또는 압축하여 정제로 만들 수 있다.

치료적인 경구투여의 목적으로, 이 화합물은 부형제와 혼합하여, 정제, 트로키제, 캅술제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 오블라토, 씹는 껌과 같은 형태로 사용될 수 있다.

이들 제제는 적어도 4%의 본 발명의 활성 성분, 1-아릴옥시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 함유 하여야 하지만, 특수한 제형에 따라 다양하고, 보통 단위 무게당 4% 내지 약 70%가 포함된다.

이런 조성물로 존재하는 이 화합물의 양은 적당한 용량을 수득할 수 있다. 본 발명에 따른 적합한 조성물과 제제는 경구 용량단위 제당 본 발명의 1-아릴옥시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 5.0 내지 300밀리그람 사이를 포함하도록 제조한다.

정제, 환제, 캅슐제, 트로키제에는 다음 보조제도 포함할 수 있다 : 결합제(예 : 미세결정의 셀룰로즈, 트라가칸트검 또는 젤라틴), 부형제(예 : 전분 또는 유당), 붕해제(예 : 알진산, 프로모겔, 옥수수전분), 활탁제(예 : 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스), 점활제(예 : 클로이드성 실리콘 디옥사이드), 흡윤제(예 : 설탕 또는 사카린), 향미제(예 : 박하, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향로)등이 첨가될 수 있다. 용량단위제가 캅슐일

비경구적 치료목적을 위하여, 본 발명의 화합물은 액제 또는 현탁제로 만들 수 있다. 이들 제제는 적어도 1%의 본 발명의 1-아릴옥시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 함유하여야 하지만, 이의 무게당 0.1과 약 50%사이에서 다양하다. 이 조성물에 존재하는 본 발명의 화합물의 양은 적합한 용량이 수득될 수 있다. 적당한 조성물과 본 발명에 따른 제제는 비경구 용량 단위제당 본 발명의 1-아릴옥시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀의 5.0 내지 100밀리그람을 함유하도록 제조된다.

액제 또는 현탁제는 다음 보조제를 포함할 수도 있다 : 멸균 희석제(예 : 주사용 물, 식염수 용액, 비휘발성의 기름, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렘 글리콜 또는 다른 합성 용매), 항 세균제(예 : 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤), 황산화제(예 : 아스코빈산 또는 중화탄 나트륨), 킬레이트화제(예 : 에틸렌 디아민 테트라 아세트산), 완충제(예 : 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트) 및 삼투성을 조정하는 약제(예 : 염화나트륨 또는 덱스트로즈)등 비경구용 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만든 앰플, 1회용 주사기 또는 수회 용량 바이알등에 넣을 수 있다.

본 발명의 다른 화합물은 다음과 같다 ; 7, 8-디메톡시-1-(4-플루오로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 ; 7, 8-디메톡시-1-(4-플루오로페녹시)-3-메

다음 실시예는 예시의 목적이 있을뿐 여기에 밝혀진 본 발명을 제한하려는 것은 아니다. 모든 온도는 섭씨 온도를 나타낸다.

[실시예 1]

1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

디메틸포름아미드(DMF)중의 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(9.78g, 0.06몰)의 용액을 실온에서 DMF(75ml중의 나트륨 수소화물(3.1g, 50%(99%)오일 분산, 0.063몰, 헥산으로 2번 세척)의 현탁액에 가한다. 혼합물을 실온에$_{444}$

용매를 제거하면 14g의 오일(76%)을 수득한다. 에테르중의 옥살산의 용액을 에테르중의 4g의 오일의 용액에 가하면 3g의 생성물을 수득한다. 에틸 아세테이트-메탄올로 재결정화하면, 2g의 1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(융점 : 208 내지 209℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{10}H_{16}F_3NO.(CO_2H)_2$

계산치(%) : C ; 57.42, H ; 4.57, N ; 3.52

이론치(%) : C ; 57.32, H ; 4.40, N ; 3.34

[실시예 2]

1-(p-클로로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

DMF(190ml)중의 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 (14.3g, 0.088몰)의 용액을 실온에서 DMF(50ml)중의 나트륨 수소화물(4.9g, 50%(98%) 오일 분산, 0.010몰, 헥산으로 2차례 세척)의 현탁액에 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하고, 65℃에서 1시간동안 데운후, 다시 실온에서 냉각한다. DMF(40ml)중의 4-플루오로클로로벤젠(13.8g ; 0.11몰)의 용액을 가한다. 이 혼합물을 실온에서

유기성 추출물을 물로 2번 세척한 후, 건조시킨다.(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 용액을 여과한 후 오일(20g)까지 농축하는데, 이 오일에테르에 용해하고, 실시예 1에서와 같은 옥살레이트 염(6g, 19%, 융점 80 내지 90℃)으로 전환된다.

이 물질을 에틸 아세테이트/메탄올로 2번 재결정화 하면 1-(p-클로로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(d 198 내지 199.5℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{16}H_{16}ClNO.(CO_2H)_2$

계산치(%) : C ; 59.42, H ; 4.99, N ; 3.85

이론치(%) : C ; 59.25, H ; 5.20, N ; 4.05

[실시예 3]

1-(p-니트로페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

DMF(90ml)중의 1-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(7.5g, 0.046몰)의 용액을 실온에서 DMF(25ml)중의 나트륨 수소화물(2.7g, 50%(98%)오일분산, 0.055몰, 헥산으로 두번 세척)의 현탁액에 가한다. 혼합물을 50℃까지 1시간동안 데운 후, 0내지 5℃까지 냉각하고 DMF(10ml)중의 1-플루오로-4-니트로벤젠(7.5g, 0.053몰)의 용액을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 용매를 제거하면 오일이 수득되는데, 이 오일은 물과 교반되고 클로로포름으로 추출한다. 유기성 추출물을 물로 두 번 세척한후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$).

용액을 여과한후, 열 메탄올/에테르로 용해된 오일(14g)이 될 때까지 농축한다. 이 오일은 에테르성의 HCl을 첨가하여, 염산염(5.5g의 고체, 37%, 218내지 220℃)로 전환된다. 이 물질을 에틸 아세테이트/메탄올로 두 번 재결정화하면, 1-(p-니트로페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드(d 227 내지 228℃)을 수득한다.

분석치 : $C_{16}H_{16}N_2O_3$, HCl

계산치(%) : C : 59.91, H : 5.34, N : 8.74

이론치(%) : C : 59.77, H : 5.30, N : 8.37

[실시예 4]

1-(m-클로로페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

DMF(90ml)중의 1-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(14.0g, 0.086몰)의 용액을 실온에서 DMF(25ml)중의 나트륨 수소화물(5.0g, 50%(98%)오일 분산, 0.10몰, 헥산으로 두 번 세척)의 현탁액에 가한다. 혼합물이 실온에서 1시간 교반하고 50℃에서 간단하게 데운 후 냉각한다. 여기에 DMF(15ml)중의 1-클로로-3-플루오로벤젠(12.9g, 0.10몰)의 용액을 가한다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 철야(약 16시간)교반한 후 70℃에서 1시간동안 교반한다. 혼합물을 냉각한후, 오일이 될 때까지 농축하는데, 이 오일은 물과 교반한후, 디클로메탄으로 추출한다. 유기상은 물로 두 번 세척한후 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MaSO_4$). 용액을 여과한후 농축하면, 에테르에 용해된후 실시예 1(14.5g, 46%, d 196 내지 200℃)과 같은 옥살레이트 염으로 전환되는 오일이 된다. 4.5g의 생성된 옥살레이트 염을 에틸아세이트/메탄올 용액으로 두 번 재결정화하

분석치 : $C_{16}H_{16}ClNO$, $(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 59.42, H : 4.99, N : 3.85

이론치(%) : C : 59.20, H : 5.15, N : 3.84

[실시예 5]

1-(m-클로로페녹시)-3-(3-N,N-디메틸아미노프로필)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

부탄올중의 실시예 4의 1-(m-클로로페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(6.4g, 0.023몰), 3-디메틸아미노프로필 클로라이드(5.7g, 0.047몰), 탄산칼륨(10.0g) 및 0.01g의 요오드화 칼륨의 혼합물을 3시간 동안 환류한다. 반응 혼합물을 냉각한후 오일까지 농축하는데, 이 오일은 물과 교반한후, 에테르로 추출한 다음, 클로로포름으로 추출한다.

혼합된 유기상은 물로 두 번 세척한후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과한 후, 오일(7.5g)까지 농축한 다음, 이 오일을 에테르에, 용해하고 실시예 1의 방법을 이용하여 디옥살레이트염(7.0g, 56%, d 82 내지 115℃)로 전환된다. 이 물질을 20:1 에틸 아세테이트/메탄올 용액으로 두 번 재결정화하면, 1-(m-클로로페녹시)-3-(3-N, N-디메틸아미노-프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 디옥살레이트(3.5g, d 190 내지 190.5℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{21}H_{27}ClN_2O$. $2C_2H_2O_4$

계산치 : C : 55.71%, H : 5.80%, N : 5.20%

이론치 : C : 55.75%, H : 5.93%, N : 5.18%

[실시예 6]

1-(m-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드

DMF(90ml)중의 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아베핀(8.0g, 0.049몰)의 용액을 실온에서 DMF(25ml)중의 나트륨 수소화물(2.9g, 50%오일분산(98%), 0.059몰, 헥산으로 두 번 세척)의 현탁액에 가한다. 혼합물을 45℃에서 1시간동안 데운후, 실온까지 냉각하고, DMF 중의 m-플루오로벤조트리플루오라이드(9.3g, 0.056몰)의 용액을 가한다. 혼합물은 실온에서 철야 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하면 오일이 수득되는데 물과 교반된후 디클로로메탄으로 추출한다. 유기성 추출물은 물로 두 번 세척한 후 건조한다.(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과한 후 에테르에 용해된 오일(9.5g)로 농축하고, 에테르성 HBr(4.0g 38% d 109 내지 110℃)을 가하여 하이드로브로마이드염으로 전환된다. 이 물질은 25:1 에틸 아세테이트/메탄올 용액으로 두 번 재결정화하면, 1-(m-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라

하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드(d 111℃)를 수득한다.

분석치 : $_{17}H_{16}F_3NO$. HBr

계산치(%) : C : 52.59, H : 4.41, N : 3.61

이론치(%) : C : 52.44, H : 4.24, N : 3.39

[실시예 7]

1-(m-클로로페녹시)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀

클로로포름(10ml)중의 에틸 클로로포르메이트(3.0g, 0.028몰)을 클로로포름중의 실시예 4의 1-(m-클로로메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(6.5g, 0.024몰)과 트리에틸아민(2.8g, 0.028몰)의 냉각된 용액에 서서히 조금식 떨어뜨려 가한다. 반응 혼합물을 철야(약 16시간) 대기온도에서 교반한후, 오일까지 농축하고, 이 오일을 에테르에 용해하고, 물, 회 HCl 또 물로 두 번 세척한 다음, 건조한다.(포화 Nacl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과한후, 오일(7.5g, 90%)까지 농축한다. 테트라하이드로푸란(THF)(75ml)중의 오닐의 용액을 THF(125ml) 중의 $LiAlH_4$(1.6g, 0.046몰)의 환류 현탁액에 서서히 조금씩 떨어뜨려 가한다. 5시간 환류한 후, 혼합물을 냉각한 다음, 포화 NH_4Cl 용액을 조금씩 떨어뜨려 가하여 담금질한다. 혼합물은 에테르로 희석하고 여과한후, 물로 두 번 세척하고 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과한 후 오일(5.6g, 93%)까지 농축한다. 이 오일을 증발시키면, 1-(m-클로로페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(150 내지 170℃ 10.1mm)의 오일을 수득한다.

분석치 : $C_{17}H_{18}ClNO$

계산치(%) : C : 70.95, H : 6.30, N : 4.87

이론치(%) : C : 71.23, H : 6.40, N : 4.69

[실시예 8]

3-(3-N, N-디메틸아미노포르필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오

n-부탄올(100ml)중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(6.2g,0.020몰), 3-디멜틸아미노프로필클로라이드(4.9g, 0.040몰), 탄산 칼륨(10g)과 요오드화 칼륨의 혼합물을 3시간동안 환류한다. 혼합물을 냉각하고, 여과한후 오일까지 농축하는데, 이 오일을 물과 교반하고, 에테르로 추출한 다음, 클로로포름으로 추출한다. 유기성 추출물은 물로 두 번 세척한후 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과한후, 오일까지 농축하는데, 이 오일(5, 8g)을 에테르에 용해된 다음 에테르성 HCl을 가함에 의해 디하이드로 클로라이드 염(흡수성)으로 전환된다. 이 물질을 25 : 1에틸 아세테이트/메탄올 용액으로 즉시 재결정화하면, 3-(3-N,N-디메틸아미노프로필)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디하이드로클로라이드(3.0g, 32%, 235 내지 236℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{22}H_{27}F_3N_2O.2HCl$

계산치C ; 56.78%, H ; 6.28%, N ; 6.02%,

이론치C ; 56.43%, H ; 6.14%, N ; 5.75%

[실시예 9]

a) 3-페닐아세틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로-메틸-페녹시)-3-벤즈아제핀

클로로포름(75ml)중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로-메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(2.3g, 0.023몰)의 냉각된 용액에 클로로포름(10ml)중의 페닐아세틸 클로라이드(3.5g, 0.023몰)을 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기 온도에서 철야 $_4$

분석치 : $C_{25}H_{22}F_3NO_2$

계산치C ; 70.57%, H ; 5.21%, N ; 3.39%,

이론치C ; 70.28%, H ; 5.19%, N ; 2.98%,

b) 3-(2-페닐에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸-페녹시)-3-벤즈아제핀

THF(100)중의 실시예 9a의 3-페닐아세틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(6.5g, 0.015몰)의 용액을 THF(75ml)중의 $LiAlH_4$(1.2g, 0.030몰)의 환류 현탁액에 서서히 조금씩 떨어뜨려 가한다. 혼합물을 4시간 환류한후 냉각한후, 포화NH_4Cl을 조금씩 떨어뜨려 가하여 담금질한다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과한 다음, 물로 두 번 세척하고 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$) : 용액을 여과하고 오일(6.2g, 92%)까지 농축한다. 이 오일을 증발시키면 3-(2-페닐에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(220 내지 235℃ 10.1mm)의 오일을 수득한다.

분석치 : $C_{25}H_{24}F_3NO$

계산치C ; 72.97%, H ; 5.88%, N ; 3.41%,

이론치C ; 72.72%, H ; 5.65%, N ; 3.33%,

[실시예 10]

1-(m-클로로페녹시)-3-(2-페닐에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트 클로로포름(10ml)중의 페닐아세틸 클로라이드(4.3g, 0,028몰)의 용액을 클로로포름(75ml)중의 실시예 4의 1-(m-클로로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(6.5g, 0.024몰)과 트리에틸아민(2.8g, 0.028몰)의 냉 용액에 서서히 떨어뜨려 가한다.

대기온도에서 철야 교반한후, 반응 혼합물을 오일까지 농축한다음 이오일을 에테르에 용해하고, 물, 회HCl(10%), 물로 2번 세척하고, 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 오일(9.5g)까지 농축한다. 이 오일을 테트라하이드로푸란(THF)(75ml)에 용해시키고, THF(125ml)중의 $LiAlH_4$(1.6g, 0.042몰)의 환류 현탁액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 5시간 환류한후 반응 혼합물을 냉각하고, 포화 NH_4Cl(50ml)를 조금씩 떨어뜨려 담금질한다. 혼합물을 에테르로 희석하고,여과한후, 물로 두 번 세척하고 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 , 오일(8.0g, 88%)이 될 때까지 농축한다. 이 오일을 에테르에 용해시킨후 실시예 1의 방법을 사용하여 옥살레이트 염으로 전환시키면, 1-(m-클로로페녹시)-3-(2-페닐에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(2.4g, d.p 95 내지 96℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{24}H_{24}ClNO.(CO_2H)_2$

계산치C ; 66.73%, H ; 5.60%, N ; 2.99%,

이론치C ; 66.60%, H ; 5.32%, N ; 2.75%,

[실시예 11]

a) 3-에톡시카보닐-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸-페녹시)-3-벤즈아제핀

클로로포름(70ml)중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(6.3g, 0.021몰)과 트리에틸아민(2,1g, 0.024몰)의 냉용액을 클로로포름(20ml)중의 에틸 클로로포르메이트(2.6g, 0.024몰)의 용액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 6시간 교반한후, 반응 혼합물을 오일까지 농축한다.

이 오일을 에테르에 용해시키고, 물, 회HCl, 다시 물로 2번 세척한후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 농축하면 오일(8.0g)수득한다. 이 샘플을 증류하면, 3-에톡시카보닐-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(195℃ 10.1mm)의 오일을 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{20}F_3NO_3$

계산치C ; 63.32%, H ; 5.31%, N ; 3.69%,

이론치C ; 63.44%, H ; 5.35%, N ; 3.55%,

b) 3-메틸--2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸-페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

(100ml)의 실시예 11a의 3-에톡시카보닐-2,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(7.0g, 0.018몰)의 용액THF(75ml)중의 $LiAlH_4$(1.4g, 44

분석치 : $C_{18}H_{18}F_3NO.HCL$

계산치C ; 60.42%, H ; 5.35%, N ; 3.92%,

이론치C : 60.84%, H : 5.20%, N : 3.66%

[실시예 12]

1-(m-클로로페녹시)-3-(n-프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀

DMF(100ml)중의 실시예 4의 1-(m-클로로페녹시)-3-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(6.4g, 0.023몰), 1-브로모프로판(5.7g, 0.047몰)과 중탄산 나트륨(8.4g, 0.10몰)의 혼합물을 3시간 동안 70℃에서 교반한다. 이 혼합물을 고진공하물과 교반한후, 에테르로 추출하는 오일까지 농축한다. 에테르 추출물을 물로 2번 세척한후 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$) 용액을 여과한 후 오일(6.3g 86%)까지 농축하고 증류시키면, 1-(m-클로로페녹시)-3-(m-프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(190 내지 210℃ 10.1mm)의 오일을 수득한다.

분석치 : $C_{19}H_{22}ClNO$

계산치C : 72.25%, H : 7.02%, N : 4.44%.

이론치C : 71.93%, H : 7.02%, N : 4.20%.

[실시예 13]

1-(m-클로로페녹시)-3-클로로프로필메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

DMF(85ml)중의 실시예 4의 1-(m-클로로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(7.0g, 0.026몰), 클로로메틸시클로프로판(4.6g, 0.051몰)과 중탄산 나트륨(8.4g, 0.10몰)의 혼합물을 4시간동안 80내지 90℃로 데운다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 고진공하 오일까지 농축하고, 이 오일은 물과 교반하고, 에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 물로 두 번 세척하고 건조한다.(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$) 용액

을 여과하고 오일까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해된 후, 실시예 1의 방법을 사용하여 옥살레이트염(7g, 융점 80 내지 95℃)까지 전환된다. 이 물질을 재염기화 한 후 용출제 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 컬럼을 통과시킨다. 바람직한 생성물은 에틸아세테이트로 추출된후 오일(3.0g)까지 농축한다. 이 오일은 실시예 1의 방법을 사용하여 옥살레이트 염으로 전환된후 즉시 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올 용액으로 재결정화하면, 1-(m-클로로페녹시)-3-클로로프로필메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(3.1g, d 100 내지 101℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{22}ClNO.(CO_2H)_2$

계산치C : 63.23%, H : 5.79%, N : 3.35%.

이론치C : 63.04%, H : 5.78%, N : 3.35%.

[실시예 14]

3-[2-(p-니트로페닐에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드

DMF 중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(13.0g, 0.042몰), p-니트로펜에틸 브로마이드(11.7g, 0.05몰), 중탄산나트륨(18g, 0.21몰), 0.01g,의 KI 혼합물을 6시간동안 90℃로 데운다. 반응 혼합물을 냉각한후 여과하고 오일까지 농축하는데 이 오일은 물과 교반하고 에테르로 추출한다. 에테르 추출물은 물로 세척하고 건조한다. (포화 $MgSO_4$) 용액을 여과한후 오일(20g)까지 농축한다. 오일을 용출제로 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 건 컬럼을 통과시킨다. 바람직한 생성물은 에틸 아세테이트로 추출되고, 여과후 오일(16g)까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해되고 에테르성 HBr을 첨가하여 하이드로브로마이드염(8g, 35% m.p 98 내지 108℃)으로 전환된다. 3.0g의 샘플을 20 : 1 용액의 에틸아세테이트/메탄올의 용액으로부터 재결정화하여, 3-[2-(p-니트로페닐에틸)]-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드(2.4g, d 216 내지 217℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{25}H_{23}F_3N_2O_3HBr$

계산치C ; 55.87%, H ; 4.50%, N ; 5.21%.

이론치C ; 55.69%, H ; 4.61%, N ; 5.20%.

[실시예 15]

3-[2-(4-아미노페닐에틸)]-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

아세트산(50ml)중의 실시예 14의 3-[2-(p-니트로페닐메틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드(6.0g, 0.011몰)의 용액을 50% 수용성 아세트산(60ml)중의 아연분전(3.5g, 0.049몰)의 교반된 현탁액에 조금씩 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 아연과 무기성염은 3NHCl로 세척한다. 여과물은 6N NaOH로 염기화하고 에테르로 추출한다. 에테르 추출물은 물로 2번 여과하고 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$ 용액을 여과하고 오일(4.5g)까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해하고, 실시예 1의 방법을 사용하여 디옥살레이트염(5.5g 82% d 120 내지 140℃)로 전환된다. 이 물질은 에틸 아세테이트/메탄올의 용액으로 재결정화하면, 3-[2-(4-아미노페닐에틸)]-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-[p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트(d 157 내지 158℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{25}H_{25}F_3N_2O.2(CO_2H_2)$

계산치C : 57.42%, H : 4.82%, N : 4.62%.

이론치C : 57.16%, H : 4.71%, N : 4.62%

[실시예 16]

a) 3-프로피오닐-2,,3,4,5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

클로로포름(75ml)중의 실시예 1(6.5g, 0.021몰)의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-$_4$

분석치 : $C_{20}H_{20}F_3NO_2$

계산치(%) : C ; 66.10, H ; 5.55, N ; 3.86

이론치(%) : C ; 65.99, H ; 5.52, N ; 3.75

b) 3-(n-프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드

THF(100ml)중의 실시예 16a의 3-프로피오닐-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(6.5g, 0.018몰)의 용액을 THF(75ml)중의 $LiALH_4$(1.4g, 0.036몰)의 환류 현탁액에 조금씩 떨어뜨려 가한다. 4시간 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 에테르로 희석한 후, 포화 NH_4Cl을 조금씩 떨어뜨려 담금질 한다. 혼합물을 여과하고, 물로 2번 세척한 후 건조한다.(포화 Nacl, 무수 $MgSO_4$) 용액을 여과하고 용출제로 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 건 컬럼을 통과시켜 오일(5.0g)까지 농축한다. 바람직한 화합물은 에틸 아세테이트로 추출하고, 여과한 후 오

분석치 : $C_{20}H_{22}F_3NO.HBr$

계산치(%) : C ; 55.82, H ; 5.39, N ; 3.26

이론치(%) : C ; 55.42, H ; 5.24, N ; 3.18

[실시예 17]

3-시클로프로필메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-아제핀 하이드로브로마이드

DMF 중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(7.0g, 0.023몰), 클로로메틸시클로프로판(4.1g, 0.046몰), 중탄산나트륨(8.4g, 0.10몰), 0.01g의 KI의 혼합물을 5시간 동안 75내지 80℃로 데운다. 반응혼합물을 냉각한후 고진공하 오일이 될 때까지 농축하는데, 이 오일은 물과 교반하고, 에테르로 추출한다. 에테르 추출물은 물로 2번 세척하고 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 용출제로 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 건 컬럼을 통과시키는 오일(7g)까지 농축한다. 바람직한 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하고 여과한 후 증류하여 오일(3.5g)을 수득하는 오일(6g)로 농축된다. 이 오일은 에테르성 HBr을 첨가하여 하이드로브로마이드 염으로 전환하고, 즉시 25 : 1 에틸 아세테이트/메탄올의 용액을 재

분석치 : $C_{21}H_{22}F_3NO.HBr$

계산치(%) : C ; 57.02, H ; 5.24, N ; 3.17

이론치(%) : C ; 56.78, H ; 5.16, N ; 3.10.

[실시예 18]

a) 3-시아노-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

DMF(125ml)중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(16g, 0.052몰), 클로로아세토니트릴(8g, 0.010몰)과 중탄산 나트륨(17g, 0.20몰)의 혼합물을 2.5시간 동안 70℃로 데운다. 혼합물을 오일로 농축하는데, 이 오일은 물과 교반하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 유기성 추출물은 물로 2번 세척하고 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 여과후 용매를 오일(18g)이 될 때까지 증발하는데, 이 오일은 석유 에테르와 저작하여 고체(16.5g, 92%, 융점 125 내지 129℃)가 될 때까지 고체화한다. 샘플을 헥산으로 재결정화하면, 3-시아노메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(융점 : 134 내지 135℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{19}H_{17}F_3N_2O$

계산치(%) : C ; 65.88, H ; 4.95, N ; 8.09, F ; 16.43

이론치(%) : C ; 65.56, H ; 4.91, N ; 7.96, F ; 16.03

b) 3-(2-아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

THF(100ml)중의 실시예 18a의 3-시아노메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(16g, 0.046몰)의 용액을 THF(100ml)의 $LiAlH_4$(7.21g, 0.19몰)의 현탁액에 조금씩 떨어뜨려 가한다. 24시간 동안 환류한 후, 혼합물을 냉각하고, 포화 NH_4Cl을 떨어뜨려 가하여 담금질 한다. 혼합물을 에테르로 희석한 후 여과하고, 물로 2번 세척한 후 건조한다.(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$ 용액을 여과하고 실시예 1의 방법을 사용하여 3g이 디옥살레이트염(4.5g, d 160내지 165℃)로 전환되는 오일(14g)으로 증류된다. 이 물질을 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올로 두 번 재결정하면 3-(2-아미노에틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트(2.3g, d 173 내지 174℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{19}H_{21}F_3N_2O.2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C ; 52.07, H ; 4.75, N ; 5.28

이론치(%) : C ; 51.67, H ; 4.75, N ; 5.31

[실시예 19]

7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

DMF(50ml)중의 7, 8-디메톡시-1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(9g, 0.040몰)의 용액을 실온에서 DMF(10ml)중의 나트륨 수소화물(2.4g, 50% 오일 분산, 0.048몰)(헥산으로 두 번 세척$_4$

분석치 : $C_{19}H_{20}F_3NO_3(CO_2H)_2$

계산치(%) : C ; 55.14, H ; 4.85

이론치(%) : C ; 55.00, H ; 5.17

[실시예 20]

a) 7, 8-디메톡시-3-에톡시카보닐-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

클로로포름(70ml)중의7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(5.5g, 0.015몰)과 트리에틸아민(1.7g, 0.0178몰)의 냉 용액에 클로로포름(20ml)중의 에틸 클로로프로메이트(1.0g, 0.017몰)의 용액을 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 오일까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해되고, 물, 회 HCl, 다시 두 번 물로 세척한 후 건조한다($_4$

분석치 : $C_{22}H_{24}F_3NO_5$

계산치(%) : C ; 60.13, H ; 5.51

이론치(%) : C ; 60.34, H ; 5.42

b) 7, 8-디메톡시-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

THF(60ml)중의 실시예 20a의 7, 8-디메톡시-3-에톡시카보닐-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(4.5g, 0.010몰)의 용액을 THF(100ml)중의 $LiAlH_4$(0.8g, 0.020몰)의 교반된 현탁액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 3시간 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 에테르로 희석한 후, 포화 NH_4Cl(60ml)를 조금씩 떨어뜨려 담금질 한다. 혼합물을 여과하고, 유기층은 물로 2번 세척한 후 건조한다. (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$) 용액을 여과한 후, 오일까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해되고 에테르성 HCl을 첨가하여 염산염(4.0g, 95% d 188 내지 190℃)로 전환된다. 이 물질을 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올의 두 번 재결정화하면, 7,8-디메톡시-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(d 204 내지 205℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{22}NO_3HCl$

계산치(%) : C ; 57.49, H ; 5.55, N ; 3.35

이론치(%) : C ; 57.55, H ; 5.64, N ; 3.29

[실시예 21]

a) 3-시아노메틸-7,8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

DMF(125ml)중의 7,8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(11g, 0.030몰), 클로로아세토니트릴(4.5g, 0.060몰)과 중탄산 나트륨(10g, 0.12몰)의 혼합물을 75 내지 80℃에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 오일까지 농축하고, 이 오일을 물과 교반하고, 에틸 아세테이트-에테르로 추출한다. 유기층은 물로 2번 세척하고 건조한다 (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 오일(12g, 95%)까지 농축하는데 비등하는 헥산으로 추출하면, 고체 7g, 융점 83 내지 88℃)를 수득한다. 이 샘플을 헥산으로 재결정화하면, 3-시아노메틸-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(융점 : 93 내지 94℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3$

계산치(%) : C ; 62.06, H ; 5.21

이론치(%) : C ; 61.79, H ; 5.14

b)3-(2-아미노메틸)-7,8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

(100ml)중의 실시예 21a의 3-시아노메틸-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(12g, 0.030몰)의 용액을 THF(200ml)중의 $LiAlH_4$(4.6g, 0.12몰)의 교반된 현탁액에 조금씩 떨어뜨려 가한다. 4시간동안 환류하고 교반한 후, 혼합물을 냉각하고, 에테르로 희석한 후, 포화 NH_4Cl(20ml)을 조금씩 떨어뜨려 가하여 담금질 한다. 혼합물을 여과하고, 물로 2번 세척한 후 건조한다.(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$) 용액을 여과한 후, 오일(9.2g, 75%)까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해되고 실시예 1의 방법을 사용하여 디옥살레이트염(11g, 130 내지 135℃)로 전환된다. 4.0g의 물질을 메탄올/에테르로 두 번 재결정화하면, 3-(2-아미노에틸)-7,8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트(d 139 내지 140℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{21}H_{25}F_3N_2O_3.2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 50.85, H : 4.95.

이론치(%) : C : 50.70, H : 4.94.

[실시예 22]

1-(m-클로로페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

DMF(50ml)중의 7, 8-디메톡시-1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(6.5g, 0.029몰)의

용액을 실온에서 DMF(10ml)중의 나트륨 수소화물(1.7g, 50%, 오일 분산, 0.034몰, 헥산으로 두 번 세척)의 현탁액에 가한다. 혼합물을 1시간동$_{4253}$

분석치 : $C_{18}H_{20}ClNO_3 \cdot (CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 56.67, H : 5.23

이론치(%) : C : 56.52, H : 5.16

[실시예 23]

a) 3-(3-에톡시카보닐아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

클로로포름(75ml)중의 실시예 19b의 3-(2-아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(5.5g, 0.016몰)과 트리에틸아민(1.8g, 0.018몰)의 냉용액을 클로로포름(25ml)중의 에틸 클로로포르메이트(2.0g, 0.18몰)의 용액을 조금씩 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반$_4$

분석치 : $C_{22}H_{25}F_3N_2O_3$

계산치(%) : C : 62.55, H : 5.97

이론치(%) : C : 62.69, H : 5.88

b) 3-(2-메틸아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

THF(75ml)중의 실시예 23a의 3-(2-에톡시카보닐아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(5.0g, 0.012몰)의 용액을 THF(25ml)중의 $LiAlH_4$(0.9g, 0.024몰)의 교반된 현탁액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 2시간 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 에테르로 희석한 후, 포화 NH_4Cl(25ml)를 떨어뜨려 가하여 담금질 한다. 혼합물을 여과하고, 유기성 여과물은 물로 2번 세척한 후 건조한다.(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$) 용액을 여과한 후, 오일까지 농축하는데, 이 오일은 실시예 1의 방법을 사용하여 디옥살레이트 염(6g, 92% d 199 내지 201℃)로 전환된다. 이 물질을 메탄올로 두 번 세척하면, 3-(2-메틸아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트(d 207 내지 208℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{23}F_3O.2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 52.94, H : 5.00,

이론치(%) : C : 53.05, H : 5.13.

[실시예 24]

a) 3-시아노메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(m-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

DMF(100ml)중의 실시예 6의 2, 3, 4, 5-테트하이드로-1-(m-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(4.9g, 0.065몰)와 중탄산나트륨(11g, 0.13몰)의 혼합물을 55° 내지 60℃에서 3시간동안 교반한다. 혼합물을 오일까지 농축하는데, 이 오일은 물과 교반되고 에테르로 추출된다. 유기성 추출물을 물로 두 번 세척하고 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 3.8g을 증류한 오일(11g, 96%)까지 농축하면, 2.4g의 3-시아노메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(m-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(220-223℃/0.10mm)의 오일을 수득한다.

분석치 : $C_{19}H_{17}F_3N_2O$

계산치(%) : C : 65.88, H : 4.95

이론치(%) : C : 65.97, H : 4.99

b) 3-(2-아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(m-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

THF(100ml)중의 실시예 24a의 3-시아노메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(m-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(8g, 0.023몰)의 용액을 THF(100ml)중의 $_{444}$

분석치 : $C_{19}H_{21}F_3N_2O.2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 52.07, : 4.75

이론치(%) : C : 52.15, H : 4.86

[실시예 25]

3-(2-아미노에틸)-1-(m-클로로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

DMF(100ml)중의 실시예 4의 1-(m-클로로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(8.0g, 0.029몰), 클로로아세토니트릴(4.4g, 0.058몰)과 중탄산나트륨(10g, 0.12몰)의 혼합물을 65℃에서 2.5시간동안 교반한다. 혼합물을 이 오일은 물과 교반되고, 에테르로 추출된 오일까지 농축한다. 유기성 추출물은

물로 두 번 세척한 후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고, 오일(8g)까지 농축하는444

분석치 : $C_{18}H_{21}ClN_2O.2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 53.17, H : 5.07

이론치(%) : C : 53.45, H : 5.12

[실시예 26]

3-(2-디메틸아미노에틸)-1-(P-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디하이드로클로라이드

DMF(125ml)중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리풀루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(8.5g, 0.028몰), 2-디메틸아미노에틸 클로라이드 하이드로클

분석치 : $C_{21}H_{25}F_3N_2O.2HCl$

계산치(%) : C : 55.88, H : 6.03

이론치(%) : C : 55.87, H : 5.94

[실시예 27]

a) 3-(2-시아노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀

이소프로판올(50ml)중의 실시예 1의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(15g, 0.049몰)과 아크릴로니트릴(5.2g, 0.098몰)의 용액을 20시간동안 환류(95℃)하 교반한다. 반응 혼합물을 냉각한 후 오일(17g, 96%)로 농축하는데, 이 오일 3.5g을 증류하면, 3-(2-시아노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(2.6g, d 235°-237℃/0.1㎜)의 오일을 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{19}F_3N_2O$

계산치(%) : C : 66.65, H : 5.31, N : 7.78

이론치(%) : C : 66.75, H : 5.31, N : 7.78

b) 3-(3-아미노프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디말레이트

THF(10ml)중의 실시예 27a의 3-(2-시아노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀의 용액을 THF(20밀리몰, 20ml)중의 보란의 교반된 용액에 서서히 떨어뜨려 가한 후, 빙욕으로 냉각한다. 다 첨가한 후, 반응 혼합물을 대기 온도에서 철야(약 16시간)교반한다. 혼합물을 냉각하고 천천히 HCl(3N, 25ml)를 가하여 담금질한 후, 30분동안 환류한다. 반응혼합물을 다시 냉각하고 물로 희석한후, 포화 탄산나트륨으로 염기성화하고 에테르로 추출한다. 유기성의 추출물은 물로 2번 세척하고, 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고, 오일(3g)까지 농축하는데 이 오일은 에테르에 용해되고, 에테르성 말레산 용액(5g, 95%, 융점 145°-149℃)을 첨가하고 디말레이트 염으로 전환된다. 이 물질을 에틸 아세테이트(메탄올)로 재결정화하면, 2.8g의 3-(3-아미노프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(P-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디말레이트(d 164°-165℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{23}F_3N_2O.2(C_4O_4)$

계산치C : 56.37, H : 5.24

이론치C : 56.35, H : 5.15

[실시예 28]

a) 1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀

벤젠(300ml)중의 빙욕으로 냉각된 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(10g, 32밀리몰), 페놀(3, 4g, 36밀리몰) 및 트리페닐포스핀(9.5g, 36밀리몰)의 용액에 벤젠(100ml)중의 이에틸 아조디카복실레이트(6.3g, 36밀리몰)의 용액을 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 20시간 교반후, 반응혼합물을 Syn-디카베톡시-하이드라진을 제거하기 위해 여과한다. 여과물을 오일까지 농축하는데, 이 오일은 에테르에 용해되고 냉각하면, 생성물과 트리페닐포스핀옥사이드가 침전된다. 바람직한 생성물을 메탄올로 결정화하면, 1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(6.8g, 33%, 융점 155°-156℃)의 고체를 수득한다.

분석치 : $C_{23}H_{23}NO_3S$

계산치(%) : C : 70.20, H : 5.89

이론치(%) : C : 69.94, H : 5.93

b) 1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

톨루엔(10ml)중의 실시예 28a의 1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(3.0g, 7.6 밀리몰)의 용액을 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(9.2g, 45.6밀리몰, 톨루엔중에서 70%)의 용액에 가하고, 대기온도에서 4

일동안 교반한다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간동안 데운 후 대기온도에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉간한 후, 10% NaOH를 서서히 가하여 담금질하고 분리한다. 유기층은 물로 세척하고 건조후 여과한 다음 오일(1.9g)까지 농축한다. 생성된 오일은 에테르성 HCl을 가하여 염산염으로 전환된다. 이 물질을 즉시 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올의 용액으로 재결정하면, 1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제

분석치 : $C_{16}H_{17}NO.HCl$

계산치(%) : C : 69.68, H : 6.58

이론치(%) : C : 69.43, H : 6.63

[실시예 29]

a)1-(P-메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔-설포닐)-3-벤즈아제핀

300ml 벤젠중의 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(18g, 57밀리몰), P-크레졸(7g, 68밀리몰)과 트리페닐포스핀(18g, 68밀리몰)의 빙욕으로 냉각된 용액에 100ml 벤젠중의 디에틸 아조디카복실레이트(12g, 68밀리몰)의 용액을 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 20시간 교반한 후, 반응 혼합물을 Syn-디카베톡시 하이드라진(10g, 83%, 융점 132-135℃)를 제거하기 위해 여과한 후 오일까지 증발시키는데, 이 오일은 컬럼 크로마토그라피(실리카겔, 디클로로메탄)로 정제하면, 16g의 오일을 수득한다. 이 오일을 고압 액체 크로마토그라피 HPLC(실리카겔, 톨루엔중의 30% 헥산)으로 정제하면, 10g의 생성물을 수득한다. 이 물질을 헥산-에테르로 결정화하면, 8g(35%)의 1-(P-메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(융점 84-86℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{24}H_{25}NO_3S$

계산치(%) : C : 70.73, H : 6.18

이론치(%) : C : 70.57, H : 6.30

b) 1-(P-메틸페녹시)-2-3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

톨루엔(15ml)중의 1-(P-메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(3g, 7.4밀리몰)의 용액을 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이브(8.9g, 44.2밀리몰, 톨루엔중의 70%)의 용액에 가하고, 대기온도에서 4일동안 교반한다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고 10% NaOH(10ml)를 서서히 첨가하여 담금질한 후, 분리한다. 유기층은 물로 세척하고, 건조한 후(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과하고 오일(2.2g)까지 농축하는데, 이 오일은 실시예 1의 방법을 사용하여 옥살레이트염(1.4g, 55%, d 219℃)으로 전환된다. 이 물질은 20 : 1 에틸아세테이트/메탄올의 용액으로 재결정화하면, 1-(P-메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(d 222°-223℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{17}H_{19}NO.(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 66.46, H : 6.16

이론치(%) : C : 66.20, H : 6.15

[실시예 30]

a) 1-(P-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀

300ml 벤젠중의 1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(15g, 47밀리몰), P-메톡시페놀(7g, 57밀리몰)과 트리페닐포스핀(15g, 57밀리몰)의 빙욕으로 냉각된 용

분석치 : $C_{24}H_{25}NO_4S$

계산치(%) : C : 68.06, H : 5.95

이론치(%) : C : 68.13, H : 5.85

b) 1-(P-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

톨루엔(30ml)중의 1-(P-메톡시페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(5.0g, 11.8밀리몰)의 용액을 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(14.3g, 70.8밀리몰, 톨루엔중의 70%)의 용액에 가한 후, 대기 온도에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 에테르로 희석한 후 10% NaOH를 서서히 첨가하여 담금질한 다음 분리한다. 유기층은 물로 세척하고 건조후, 여과하고 오일까지 농축하는데, 이 오일은 실시예 1의 방법을 사용하여 옥살레이트염(1.2g, 28%, d186°-188℃)으로 전환된다. 이 물질은 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올의 용액으로 재결정화하면, 1-(P-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(d 201°-202℃)의 고체를 수득한다.

분석치 : $C_{17}H_{19}NO_2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 63.50, H : 5.89

이론치(%) : C : 63.22, H : 5.88

[실시예 31]

3-메틸-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

클로로포름(50ml)중의 실시예 28b 1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀과 트리에틸아민(1.8g, 18밀리몰)의 냉용액에 클로로포름(10ml)중의 에틸 클로로포르메이트(1.9g, 18밀리몰)을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 대기온도에서 2시간 동안 교반한후, 오일까지 증발시키는데, 이 오일은 물과 교반되고, 에테르로 추출된다. 유기성 추출물을 회 HCl, 물로 세척한 후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고 오일까지(4.7g, 93%) 농축한다.

THF(40ml)중의 오일의 용액을 THF(100ml)중의 $LiAlH_4$(1.7g, 45밀리몰)의 냉현탁액에 서서히 가한다. 대기온도에서 3시간 교반후, 혼합물을 냉각하고, 에테르로 희석한 후, 포화 NH_4Cl을 서서히 첨가하여 담금질한다. 혼합물을 여과하고, 물로 세척한후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$). 용액을 여과하고, 오일까지 농축하는데 이 오일은 에테르성 HCl은 첨가하여 하이드로클로라이드 염(3g, 69%, d 211° -214℃)으로 전환된다. 이 물질을 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올의 용액으로 재결정화하면, 3-메틸-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로 클로라이드(d 224° -225℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{17}H_{19}NO.HCl$

계산치(%) : C : 70.45, H : 6.96

이론치(%) : C : 70.18, H : 7.04

[실시예 32]

3-(2-아미노-1-메틸)에틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 디옥살레이트

DMF(80ml)중의 2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(6.5g, 21밀리몰), 2-클로로프로피온아미드(4.5g, 42밀리몰), 중탄산나트륨(20g) 및 0.01g의 요오드화 칼륨의 혼합물을 85℃에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각하고 반고체까지 증발시키는데, 이 반고체는 물과 교반하고, 에테르로 추출된다. 이 에테르 추출물은 물로 2번 세척한 후 건조한 다음(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과하고, 오일(8g)까지 농축한다.

THF(100ml)중의 오일(8g, 21밀리몰)의 용액을 THF(0.01몰, 63밀리몰)의 보란 용액에 천천히 가한후, 빙욕으로 냉각한다. 용액을 대기온도에서 20시간 동안 교반한후, 70℃에서 2시간동안 교반한다. 혼합물을 냉각하고, 3N HCl로 산성화한 후, 1시간동안 환류한다. 반응 혼합물을 다시 냉각하고, 3N NaOH로 염기화하고 에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 물로 두 번 추출하고 건조한 다음(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과하고 오일(7g)까지 농축하는데, 이 오일은 실시예 1의 방법을 사용하여 디옥살레이트 염(9g, 79%, d 80° -90℃)으로 전환된다. 이 물질은 에틸 아세테이트/에테르 용액으로 재결정화하면 3-(2-아미노-1-메틸)에틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸

분석치 : $C_{20}H_{23}F_3N_2O.2(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 52.94, H : 5.00

이론치(%) : C : 53.26, H : 5.14

[실시예 33]

1-(p-메톡시페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드

실시예 30b의 1-(p-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(4g, 15밀리몰)을 4.5ml 냉 97% 포름산에 용해시키고, 여기에 4ml 37% 포름알데하이드 용액을 가한다. 95℃에서 4시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 30ml 회 HCl로 산성화하고 70℃에서 1시간동안 데운다. 반응 혼합물을 냉각하고, 회 NaOH로 염기화한 후 에테르로 추출한다. 추출물을 물로 세척한 후 건조한 다음, (포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과하고, 오일(3.7g, 88%)까지 농축하는데, 이 오일을 증류하면 오일(3.2g, 비점 173-175℃/70.3mm)을 수득한다. 이 오일은 에테르성 HBr을 첨가하여 1-(p-메톡시페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드(3.2g, d 205° -206℃)로 전환된다.

분석치 : $C_{18}H_{21}NO_2$=HBr

계산치(%) : C : 59.35, H : 6.09

이론치(%) : C : 59.21, H : 6.06

[실시예 34]

3-메틸-1-(p-메틸페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드

실시예 29b의 1-(p-메틸페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(1.3g, 5.1몰)을 4.5ml 냉 97% 포름산에 용해시키고, 여기에 4ml 37% 포름-알데하이드 용액을 가한다. 95℃에서 1시간동안 교반한후, 반응 혼합물을 냉각하고, 15ml의 HCl로 산성화하고 70℃에서 30분동안 데운다. 반응혼합물을 냉각한후, 희 NaOH로 염기화하고 에테르로 추출한다. 유기성 추출물을 물로 세척한 후 건조한 다음(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과하고 오일까지 농축하는데, 이 오일에 에테르성 HBr을 가하여 하이드로브로마이드 염으로 전환된다. 이 물질을 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올 용액으로 재결정화하면, 3-메틸-1-(p-메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로브로마이드(1.5g, 84%, d 206° -207℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{18}H_{21}NO.HBr$

계산치(%) : C : 62.07, H : 6.37

이론치(%) : C : 61.62, H : 6.40

[실시예 35]

7, 8-디메톡시-1-페녹시-2, 3, 4, 5--테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

벤젠(400ml)중의 7, 8-디메톡시-1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(p-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(15g, 40밀리몰), 페놀(3.6g, 40밀리몰), 트리페닐포스핀(10.8g, 41밀리몰)의 빙욕으로 냉각된 용액에 벤젠(100ml)중의 디에틸 아조디카복실$_4$

분석치 : $C_{19}H_{23}NO_3.(CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 61.68, H : 5.95

이론치(%) : C : 61.32, H : 5.97

[실시예 36]

7, 8-디메톡시-3-메틸-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

클로로포름(50ml)중의 실시예 35b의 7, 8-디메톡시-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트$_{4444}$

분석치 : $C_9H_{23}NO_3 \cdot (CO_2H)_2$

계산치(%) : C : 62.52, H : 6.25

이론치(%) : C : 62.18, H : 6.15

[실시예 37]

7, 8-디메톡시-3-에틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

클로로포름(70ml)중의 실시예 19의 7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀(5.5g, 15밀리몰)화합물, 트리에틸아민(1.8g, 18밀리몰)의 빙욕으로 냉각한 용액에 클로로포름(30ml)중의 아세틸 클로라이드(1.4g, 18밀리몰)의 용액을 서서히 가한다. 1시간후, 혼합물을 반-고체까지 농축하는데, 이 반-고체는 물과 교반하고, 에틸 아세테이트-에테르로 추출한다. 유기성 추출물을 회 HCl, 물로 세척한후 건조한다(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 용액을 여과하고 오일(5g, 82%)까지 농축한다. THF(40ml)중의 이 오일(5g, 12밀리몰)의 용액을 THF(100ml)중의 $LiAlH_4$(0.9g, 24밀리몰)의 현탁액에 서서히 가하고, 빙욕으로 냉각한다. 1시간후 혼합물을 포화 NH_4Cl을 서서히 가하여 담금질한 후, 여과한다. 여과물을 물로 두 번 세척하고 건조한 후(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과하고, 농축하면, 5g의 오일을 수득하는데, 이 오일을 컬럼 크로마토그라피(실리카겔, THF)로 정제하면, 3.9g의 오일을 수득한다. 이 물질을 에테르성 HCl을 가하여 염산염으로 전환되고 20 : 1 에틸아세테이트/메탄올의 용액으로 재결정화하면, 3g(57%)의 고체(d 180°-185℃)를 수득한다. 이 물질을 다시 재결정화하면, 7, 8-디메톡시-3-에틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드(d 180°-185℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{21}\ H_{24}\ F_3\ NO_3 \cdot HCL$

계산치(%) : C : 58.40, H : 5.84

이론치(%) : C : 58.10, H : 5.80

[실시예 38]

7, 8-디메톡시-1-(4-메톡시페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드

벤젠(300ml)중의 7, 8-디메톡시-1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트로하이드로-3-(p-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(27g, 72밀리몰), p-메톡시페놀(9g, 72밀리몰)과 트리페닐포스핀(23g, 86밀리몰)의 빙욕으로 냉각한 용액에 벤젠(100ml)중의 디메틸 아조디카복실레이트(15g, 86밀리몰)의 용액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기 온도에서 20시간동안 교반한후, 반응 혼합물을 여과하여 sym-디카베톡시하이드라진(11.4g, 90%, 융점 132-4℃)을 제거한 후 오일(65g)까지 농축하는데, 이 오일은 컬럼 크로마토그라피(실리카겔, 디클로로메탄)으로 정제하면, 27g(78%)의 오일을 수득한다. 톨루엔(30ml)중의 생성된 7, 8-디메톡시-1-(4-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(p-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(17g, 35밀리몰)을 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물(70g, 0.35몰, 톨루엔중의 70%)의 용액에 가한다. 반응혼합물을 대기온도에서 3일동안 교반한후, 톨루엔으로 희석하고 10% NaOH를 서서히 첨가하여 담금질한다.

혼합물을 여과하고, 유기성 여과물은 물로 두 번세척하고 건조한후(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과한 후 오일까지 농축하는데, 이 오일을 실시예 1의 방법으로 옥살레이트 염으로 전환된 후, 즉시 재염기화하면 7g(60%)의 오일을 수득한다. 생성된 7, 8-디메톡시-1-(4-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(7g, 21밀리몰)을

혼합물을 90℃에서 2시간동안 교반한후 냉각하고, 물로 희석한 다음 탄산나트륨으로 염기화한다. 분리한

오일을 에틸 아세테이트-에테르로 추출한 후 물로 두 번 세척한후 건조한 다음(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과한후 오일까지 농축하는데, 이 오일을 염산염(6.7g, 84%, 융점 130°-140℃)로 전환된다. 이 물질을 20 : 1 에틸 아세테이트/메탄올의 용액으로부터 재결정화하면,7,8-디메톡시-1-(4-메톡시페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드(4.1g, 융점 197°-198℃)를 수득한다.

분석치 : $C_{20}H_{25}NO_4HCl$

계산치(%) : C : 63.23, H : 6.90

이론치(%) : C : 63.20, H : 6.89

[실시예 39]

3-(p-톨루엔설포닐)-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀

1-하이드록시-3-(p-톨루엔설포닐)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(28.56g, 0.09몰)과 건 DMF(180ml)의 용액을 질소대기하 실온에서 DMF(135ml)중의 NaH(4.85g, 98%, 오일중의 50%, 0.099몰, 헥산으로 두 번 세척한다)의 강하게 교반된 현탁액에 조금씩 떨어뜨려 가한다.

다 첨가한 후, 혼합물을 60℃까지 간단하게 데운 후, 실온까지 냉각한다. 이 혼합물에 DMF(90ml)중의 p-플루오로벤조트리플루오라이드(15.51g, 0.0945몰)의 용액에

수용성 부분을 에테르로 여러번 추출하고, 이 에테르 추출물은 메틸렌 클로라이드 추출물로 유사하게 처리한다. 혼합 추출물을 38g의 오일(91.5%)을 수득하는데, 500g의 실리카겔 상에 크로마토그라피하고, 메틸렌디클로라이드로 용출하면, 23.81g(57%)의 생성물을 수득하는데, 이 생성물을 에테르로 결정화하면, 3-(p-톨루엔설포닐)-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 생성물(융점 114°-115℃)를 수득한다. 헥산으로 재결정화하면 생성물(융점 115°-117℃)을 수득한다.

분석치 : $C_{24}H_{22}F_3NO_3S$

계산치(%) : C ; 62.45, H ; 4.81, N ; 3.03

이론치(%) : C ; 62.29, H ; 4.81, N ; 2,94

만약 실시예 39의 생성된 3-p-톨루엔설포닐-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물과 반응시키고, 실시예 38에 기술된 방법으로 메틸화하면, 본 발명의 화합물, 1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀을 수득한다.

[실시예 40]

1-(4-클로로페녹시)-3-(p-톨루엔설포닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제

DMF(40ml)중의 1-하이드록시-3-(p-톨루엔설포닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드로아제핀(5.8g, 18.27밀리몰)의 용액을 실온에서 DMF(25ml)중의 나트륨 수소화물(50% 오일분산중의 1g, 20.098밀리몰)(헥산으로 두번 세척)의 현탁액에 가한다. 실온에서 15분동안 교반한후, 혼합물을 간단하게 80℃까지 데우고, 65℃까지 냉각한 다음, DMF(25ml)중의 p-클로로플루오로벤젠(2.5g, 19.18밀리몰)의 용액을 가한다.

실온에서 3일 후, 온도를 24시간동안 80℃까지 높인다. 100°-120℃에서 24시간동안 후 ; 0.5g의 99% NaH와 1g의 p-클로로플루오로벤젠을 가하고 12시간동안 계속 가열한다. DMF의 대부분을 진공하에서 제거하고, 잔사를 얼음에 넣고 에테르로추출한다. 에테르 용액을 건조하고 에테르를 제거하면, 6.1g의 오일(78%)를 수득한다. 이 오일을 에테르-헥산에 용해하고, 방치하면 2g의 고체(25.6%)를 수득한다. 메탄올로 저작하면 1.5g의 고체(19%)를 수득한다. 메탄올로 재결정화하면, 1.17g의 고체(융점 110°-112℃)를 수득한다. 이 고체를 다시 열 메탄올로 용해하고, 실온까지 냉각한 후, 셀라이트로 여과한다. 여과물을 결정화하면, 0.83g의 1-(4-클로로페녹시)-3-(p-톨루엔설포닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제민(융점 116°-118℃, 11%)를 수득한다.

분석치 : $C_{23}H_{22}ClNO_3S$

계산치(%) : C ; 64.54, H ; 5.19, N ; 3.27

이론치(%) : C ; 64.60, H ; 5.20, N ; 3.11

만약 실시예 40의 생성된 1-(4-클로로페녹시)-3-(p-톨루엔설포닐)-2,3,4,5-테

[실시예 41]

3-(p-톨루엔설포닐)-1-(3-트리플루오로메틸페녹시)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀

DMF(45ml)중의 1-하이드록시-3-(p-톨루엔설포닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(7.14g, 0.0225몰)의 용액을 실온에서 DMF(35ml)중의 미리 헥산을 두번 세척한 나트륨 수소화물(50% 오일분산중 1.21g, 98%)의 현탁액에 조금씩 떨어뜨려 가한다. 혼합물을 실온에서 1/2시간동안 교반한후, 70℃까지 간단하게 데운다음, 서서히 실온에서 냉각한다.

DMF(25ml)중의 m-플루오로벤조트리플루오라이드(3.9g)의 용액을 신속하게 떨어뜨려 가하고, 이 혼합물을 실온에서 2일동안 교반한다. 반응혼합물을 쳘야(약 16시간) 65℃-75℃에서 가열한다. 0.5g의 99% NaH과 1g의 m-플루오로벤조트리플루오로라이드를 더 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 벤젠으로 희석한후 용매의 대부분을 진공하에서 제거한다. 잔사를 빙에 넣고,

에테르로 추출한다. 에테르용액을 물로 세척하고 건조한 후, 용매를 제거하면, 7.5g의 오일(72%)을 수득한다. 이것을 에테르와 헥산에 용해시키고, 실온에서 방치하면, 6.3g(61%)의 고체(융점 105℃-111℃)를 수득한다. 메탄올로 재결정화하면 같은 융점의 4.64g의 결정성 물질을 수득한다. 최종생성물을 메틸렌 디클로라이드를 가진 실리카겔(90g) 상의 4.15g을 크로마토그라피하여 수득하고 에테르-석유 에테르로 생성

분석치 : $C_{24}H_{22}F_3NO_3S$

계산치(%) : C ; 62.45, H ; 4.81, N ; 3.03

이론치(%) : C ; 62.11, H ; 4.97, N ; 2.91

만약 실시예 41의 3-(P-톨루엔설포닐)-1-(3-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3- 벤즈아제핀올 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알루미늄 수소화물과 반응시킨 후, 실시예 38과 같은 방법으로 메틸화하면, 화합물 3-메틸-1-(3-트리플루오로메틸페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3- 벤즈아제핀을 수득한다.

[실시예 42]

7, 8-디메톡시-1- (4-플루오로페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3- 벤즈아제핀 말레이트

200ml 벤젠중의 7, 8-디메톡시-1- 하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3- (P-톨루엔설포닐)-3- 벤즈아제핀(10g, 26밀리몰), 4-플루오로페닐(3g, 26밀리몰)의 빙욕으로 냉각된 용액에 60ml 벤젠중의 디에틸아조디카복실레이트(4.8g, 28밀리몰)의 용액을 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 2일동안 교반한 후, 반응혼합물을 여과하여 sym-디카베톡시하이드라진(4g, 86%, 융점 132° -134℃)를 제거한 후, 24g의 오일까지 증발시키는데, 이 오일을 고압액체 크로마토그라피(HPLC)(실리카겔, 디클로로메탄)으로 정제하면, 9g(71%)의 점조성오일을 수득한다. 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알루미늄 수소화물(톨루엔중의 3.4M, 100ml, 0.4몰)중의 7,8-디메톡시-1-(4-플루오로페녹$_4$

분석치 : $C_{18}H_{20}FNO_3.C_4H_4O_4$

계산치(%) : C ; 60.96, H ; 5.58, N ; 3.23

이론치(%) : C ; 60.99, H ; 5.58, N ; 3.21

[실시예 43]

7, 8-디메톡시 -1-(4-플루오로페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3- 벤즈아제핀 말레이트

실시예 42의 7, 8-디메톡시-1-(4-플루오로페녹시)-2, 3, 4, 5 -테트라하이드로-3-벤즈아제핀(3.5g, 11밀리몰)을 9 ml 95% 포름산에 용해시키고, 여기에 8ml 37% 포름-알데하이드 용액을 가한다. 혼합물을 75℃에서 1시간동안 교반후 냉각하고 물로 세척한 후 탄산나트륨으로 염기화 한다. 분리한 오일을 에테르로 추출한 후 물로 세척한 다음 건조하고(포화 NaCl, 무수 $MgSO_4$), 여과한 후 오일까지 증발시킨다. 이 오일은 실시예 42에서와 같이 말레이트염(3.7g, 융점 125℃-135℃)까지 전환된다.

이 물질을 이소프로판올로 두 번 재결정화하면, 2.7g(55%)의 7, 8-디메톡시-1-

분석치 : C_{19}, H_{22}, FNO_3, C_4, H_4, O_4

계산치(%) : C : 61.73, H : 5.86, N : 3.13

이론치(%) : C : 61,69, H : 5.90, N : 3.11

[실시예 44]

7, 8-디메톡시-3-에틸-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 말레이트

100ml 클로로포름중의 7, 8-디메톡시-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(3g, 10밀리몰)과 트리에틸아민(1.2g, 12밀리몰)의 용액에 20ml 클로로포름중의 아세틸 클로라이드(0.9g, 12밀리몰)의 용액을 가한다. 1시간 후, 혼합물을 증발시키고 물과 교반하고 에테르로 추출한다. 유기성 추출물을 물과 교반한 후 포화 NaCl로 건조하고 여과후 증발하면 4g의 점조성 오일이 된다.

125ml 테트라하이드로푸란중의 3-아세틸-7, 8-디메톡시-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(3.4g, 10밀리몰)의 용액을 100ml THF중의 $LiAlH_4$(1g, 26밀리몰)의 교반된 현탁액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 2시간동안 교반한 후, 반응혼합물을 에테르로 희석한 다음 포화 염화암모늄을 서서히 담금질한다.

여과후 유기상을 물, 포화 NaCl로 세척하고 건조(무수 $MgSO_4$)한후 여과하고 증발시키면, 3.4g의 오일을 수득한다. 이 오일을 컬럼 크로마토그라피(실리카겔, 테트라하이드로푸란)으로 정제하면, 2g의 오일을 수득한다. 이 오일은 에테르성 말레산을 첨가하

분석치 : C_{20}, H_{25}, NO_3, C_4, H_4, O_4

계산치(%) : C : 64.99, H ; 6.59, N ; 3.16

이론치(%) : C ; 65.24, H ; 6.58, N ; 3.05

[실시예 45]

1-(4-클로로페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 말레이트

400ml 벤젠중의 7, 8-디메톡시-1-하이드록시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(20g, 53밀리몰), 4-클로로페놀(6.8g, 53밀리몰), 트리페닐포스핀(14.6g, 56밀리몰)의 빙욕으로 냉각한 용액에 120ml 벤젠중의 디에틸 아조디카복실레이트(9.7g, 56밀리몰)의 용액에 서서히 떨어뜨려 가한다. 대기온도에서 20시간 동안 교반한 후, 반응혼합물을 여과하여 sym-디카베톡시 하이드라진(8g, 86%, 융점 131°-132℃)를 제거한 다음 증류하면 48g의 오일을 수득하는데, 이 오일을 HPLC(실리카겔, 디클로로메탄으로 정제하면, 20g(78%)의 오일을 수득한다. 나트륨 알루미늄비스(2-메톡시에톡시) 수소화물(톨루엔중의 3.4M, 200ml, 0.8몰)중의 1-(4-클로로페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-(P-톨루엔설포닐)-3-벤즈아제핀(20g, 41밀리몰)의 용액을 대기온도에서 2.5일동안 교반한 후 무수 에테르로 희석하고 3N NaOH를 서서히 가하여 담금$_4$

분석치 : C_{18}, H_{20}, $ClNO_3$, C_4, H_4, O_4

계산치(%) : C ; 58.73, H ; 5.38, N ; 3.11

이론치(%) : C ; 58.61, H ; 5.32, N ; 3.02

[실시예 46]

1-(4-클로로페녹시)-7, 8-디메톡시-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 말레이트

1-(4-클로로페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(3g, 6밀리몰)을 9ml 95% 포름산에 용해시키고, 여기에 8ml 37% 포름알데하이드 용액에 가한다. 혼합물을 1시간동안 75℃에서 교반한 후 냉각하고 물로 희석한 후 탄산나트륨으로 염기화한다.

분리한 오일을 에테르로 추출하고, 물, 포화 NaCl로 세척하고 건조(무수 $MgSO_4$)한 후, 여과하고 증류하면, 2.1g의 오일을 수득한다. 이 오일을 말레이트 염으로 전환하고 이소프로판올-에테르로 재결정화하면, 1.9g(68%)의 1-(4-클로로페녹시)-7, 8-디메

분석치 : C_{19}, H_{22}, $ClNO_3$, C_4, H_4, O_4

계산치(%) : C : 59.54, H ; 5.65, N ; 3.02

이론치(%) : C ; 59.93, H ; 5.74, N ; 2.91

[실시예 47]

7, 8-디메톡시-3-[4, 4-비스-(P-플루오로페닐)부틸]-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트

900ml 디메틸포름 아미드중의 실시예 35의 7, 8-디메톡시-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(2.6g, 8.7밀리몰), 4, 4-비스-(P-플루오로페닐)-부틸클로라이드(2.9g, 10.4밀리몰), 탄산칼륨(3g, 22밀리몰)과 0.01g 요오드화 칼륨의 혼합물을 20시간동안 80℃에서 교반한다. 반응혼합물을 냉각하고 오일까지 농축하는데, 이 오일을 물과 교반하고 에테르로 추출한다.

유기성 추출물을 물과 포화 NaCl로 세척하고 건조(무수 $MgSO_4$)한 후 여과하고 증발하면, 6g의 오일이 된다. 이 오일을 컬럼 크로마토그라피(알루미나, 에테르)로 정제하면, 5g의 오일이 되는데, 고압 액체 크로마토그라피(실리카겔, 5% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)으로 정제하면, 2.3g의 경오일을 수득한다. 이 오일을 실시예 1과 같은 옥살레이트 염으로 전환되고, 이소프로판을/에테르로 재결정화 하면, 1.8g(33%)의 7, 8-디메톡시-3-[4, 4-비스(P-플루오로페닐)부틸]-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 옥살레이트(d 114°-116-℃)를 수득한다.

분석치 : C_{34}, H_{35}, F_2, NO_3, $(CO_2H)_2$

계산치(%) : C ; 68.23, H ; 5.89, N ; 2.21

이론치(%) : C ; 68.32, H ; 5.93, N ; 2.24

[실시예 48]

1-(4-브로모페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 말레이트

300ml 메탄올중의 실시예 35의 7, 8-디메톡시-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀(6.5g 22밀리몰)의 용액을 에테르성 염산으로 pH1까지 산성화한다. 이 용액을 빙욕으로 냉각하고, N-브로모숙신이미드(4.2g, 24밀리몰)을 가하다. 반응혼합물을 대기온도까지 서서히 데운후, 증발하고 물과 교반한 후 포화 탄산나트륨으로 염기화하고 에틸 아세테이트-에테르로 추출한다. 유기성 추출물을 물, 포화 염화나트륨으로 세척한 후 건조(무수 $MgSO_4$)한 다음 여과하고 증발하면, 8g의 오일이 된다. 이 오일을 에테르성 말레산을 가하여 말레이트산(8g, 74%, 융점 95℃-100℃)으로 전환되고, 4g을 이소프로판올-에테르로 두 번 재결정화하면, 2.4g(45%)의 1-(4-브로모페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 말레이트(d 145°-146℃)를 수득한다.

분석치 : C_{18}, H_{20}, $BrNO_3$, C_4, H_4, O_4

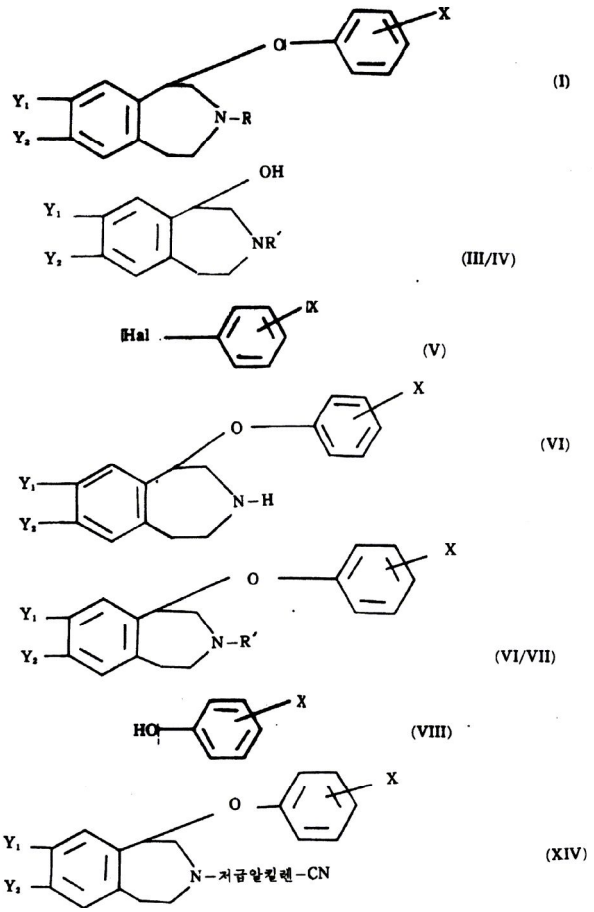
계산치(%) : C ; 53.45, H ; 4.89, N ; 2.83

이론치(%) : C ; 53.58, H ; 4.95, N ; 2.83

(57) 청구의 범위

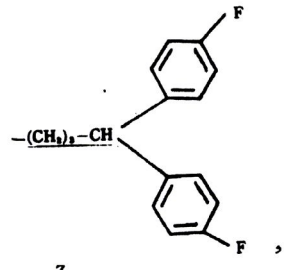
청구항 1

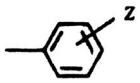
R'가 수소, 토실 또는 메실그룹인 일반식(III/IV)의 화합물을 일반식(V)의 할라이드 또는 일반식(VIII)의 페놀과 반응시켜 R'가 수소, 또는 토실 또는 메실그룹인 일반식(VI/VII)의 화합물을 생성시키고, 수득된 화합물(여기서 R'는 토실 또는 메실그룹이다)을 알칼리금속, 또는 보론 또는 알루미늄 하이드라이드 착화합물로 환원시켜 R'가 수소인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성시키거나 임의로, 일반식(VI)의 화합물을 통상적인 친핵성 반응조건하에서 일반식 Hal-R_3(여기서, Hal은 할로겐이다)의 할라이드와 반응시켜 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성시키거나, 임의로 R이 $-C(=O)-R_4$인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 환원시켜, R이 저급알킬 또는 아릴저급알킬인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성시키거나, 임의로 R이 $-C(=O)-O-$ 저급알킬인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 환원시켜 R이 메틸인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성하거나, 임의로 일반식(VI)의 화합물을 알킬렌부분이 탄소수 1 내지 5인 일반식-알케닐-CN의 측쇄 또는 알케닐 시아나이드와 반응시켜 일반식(XIV)의 중간 생성 화합물을 생성시키거나, 임의로 일반식(XIV)의 화합물을 환원시켜, R이-알킬렌-CH_2-NH_2 (여기서, 알킬렌부분은 탄소수 1 내지 5이다)인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성하거나, 임의로 R이-알킬렌 $-N(R_1)(R_2)$ (여기서, 알킬렌 부분이 탄소수 1 내지 6이고, 적어도 R_1은 수소이다)인 일반식(Ⅰ)을 저급알킬 할라이드와 반응시켜, 적어도 모노 치환된 일반식(Ⅰ)의 N- 알킬 유도체를 생성시키거나 알킬 할로 포르메이트와 반응시킨



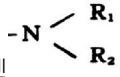
상기식에서, Y_1 및 Y_2는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급알콕시이며, X는 수소, 할로겐, 저급알킬,

저급알콕시, CF_3, CN, NO_2 또는 NH_2이고, R은 수소, 저급알킬,

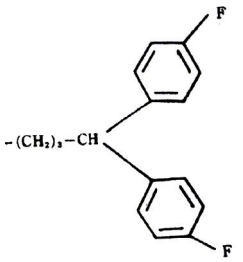




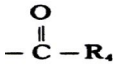
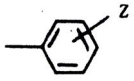
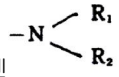
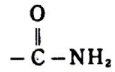
일반식-알킬렌 (여기에서, Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, CF_3, CN, NO_2와 NH_2이다)



의 아릴저급알킬 또는 일반식 -알킬렌 (여기에서, R_1 및 R_2는 동일하거나 상이하며, 수소 또는 저급알킬이며며, 알킬렌부분의 탄소수는 1 내지 6개이다)의 알킬렌아민이고, R_3는 저급알킬, 시클로알킬 저급-알킬, 구조식





알킬렌 (여기에서, 알킬렌 부분의 탄소수는 1 내지 6개이고, Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, CF_3, NO_2, 또는 NH_2이다)의 그룹, (여기에이고, 여기서 알킬렌부분의 탄소수는 1 내지 5개이고, Z는 상기 정의한 바와 같다), -알킬렌-CN(여기에서, 알킬렌부분의 탄소수는 1 내지 6개이다),-알킬렌  (여기에서 알킬렌부분의 탄소수는 1 내지 6개이고, R_1과 R_2는 동일하거나 상이하며, 수소 또는 저급알킬이다), 또는 -알킬렌  (여기에서, 알킬렌부분의 탄소수는 1 내지 5이다)이다.

청구항 2

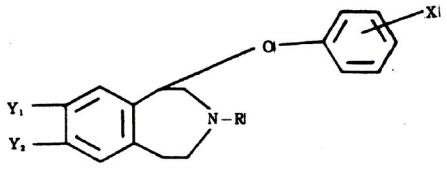
일반식(Ⅰ)의 화합물 및/또는 이의 생리적으로 허용되는 산부가염중 하나를 적어도 하나의 고체, 액체 또는 반-액체 부형제 또는 보조제 및 임의로 추가의 활성성분과 함께 적당한 제형으로 제형화함을 특징으로 하는 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 따르는 일반식(Ⅰ)의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염중 하나를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 4

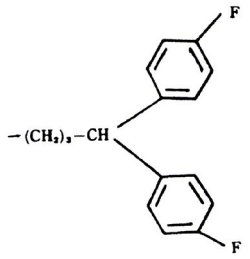
일반식(Ⅰ)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염.



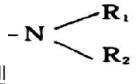
(I)

상기식에서, Y_1 및 Y_2는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급알콕시이며, X는 수소, 할로겐, 저급알킬,

저급알콕시, CF_3, CN, NO_2 또는 NH_2이고, R은 수소, 저급알킬, 사이클로알킬 저급알킬,



일반식-알킬렌  (여기에서, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시, CF_3, NO_2 또는 NH_2이다)의 아릴

저급알킬, 또는 일반식-알킬렌  (여기에서, R_1, 및 R_2는 동일하거나 상이하며, 수소 또는 저급알킬이다)의 알킬렌아민이다.

청구항 5

제4항에 있어서, R이 수소인 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, R이 저급알킬인 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서, 3-(2-아미노에틸)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서, 7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 9

제4항에 있어서, 1-(3-클로로페녹시)-7, 8-디메톡시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 10

제4항에 있어서, 1-(4-메톡시페녹시)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 11

제4항에 있어서, 3-(2-아미노-1-메틸)에틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 12

제4항에 있어서, 7, 8-디메톡시-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 13

제4항에 있어서, 7, 8-디메톡시-3-메틸-1-페녹시-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 14

제4항에 있어서, 7, 8-디메톡시-1-(4-메톡시페녹시)-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 15

제4항에 있어서, 3-(3-아미노프로필)-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

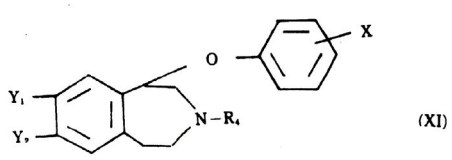
청구항 16

제4항에 있어서, 7, 8-디메톡시-3-메틸-2, 3, 4, 5-테트라하이드로-1-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-벤

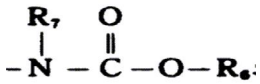
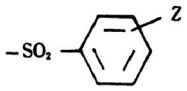
즈아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 17

일반식(XI)의 화합물.



(XI)

상기식에서, Y_1 및 Y_2는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급알콕시이며, X는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, CF_3, CN, NO_2, 및 NH_2이고, R_4는 저급알콕시카보닐, 시아노, 저급알킬, 일반식  (여기에서, R_5는 저급알킬, 저급알콕시, 또는 일반식 -저급-알킬렌  의 카바모일저급알킬이고, 여기서, R_6은 저급알킬이며, R_7은 H 또는 저급알킬이다)의 아실, 일반식-알킬렌  의 Ar 저  의 페닐 또는 일반식  의 페닐설포닐이며, 여기서, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐, CF_3, NO_2 또는 NH_2이다.

청구항 18

제4항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염.