

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 487/04
A61K 31/55

(45) 공고일자 1981년01월31일
(11) 공고번호 특허1981-0000006

(21) 출원번호	특1976-0000358	(65) 공개번호
(22) 출원일자	1976년02월13일	(43) 공개일자
(71) 출원인	로우셀 우크라프 휴베르트 프리텔 불란서국 75007 파리스 보울레바드데스 인바리디스 35	
(72) 발명자	테일러 존 보맹함 영국 그루세스테르 샤이어 시랑셰스테 다윈 앙네이 슈폴크 프레이스 3 아리종 드렉랄프 영국 스윈동 월트샤이어 코다르드 아베뉴 3	
(74) 대리인	남상육, 남상선	

심사관 : 진금섭

(54) 이미다졸로 벤조디아제핀류의 제조방법

요약

내용 없음.

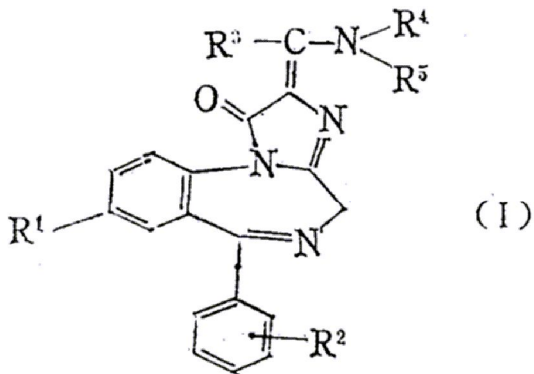
명세서

[발명의 명칭]

이미다졸로 벤조디아제핀류의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 이미다졸로 벤조디아제핀류의 제조방법에 관한 것으로 특히 인체나 가축의 의약품으로 사용될 수 있는 약학적으로 활성인 다음과 같은 구조식(I)을 갖는 1,2-디하이드로 6-페닐 1H, 4H-이미다조-1,2-디하이드로-1,4-벤조디아제핀-1-온 화합물과 그것의 산부가염들의 제법에 관한 것이다.



위 식에서 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 니트로기 또는 트리플루오로메틸기이며, R²는 페닐 링 안에서 적당한 위치에 있으며, 수소원자 또는 할로겐원자를 나타내며, R³은 수소원자 또는 메틸기를 나타내며, R⁴과 R⁵는 같거나 또는 다른 것으로 각각 수소원자, 탄소원자수 1-5개를 갖는 알킬기, 탄소원자수 1-5개를 갖는 하이드록시 알킬기, 아미노알킬 또는 알킬아미노알킬기(각각 1-5개의 탄소원자수를 갖는 알킬 부분), 아릴기, 또는 사이클로알킬기를 나타내거나 또는 R⁴과 R⁵는 질소원자와 함께 포화되고, 치환되거나 또는 치환되지 않은 헤테로사이클(또 다른 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있음)을 나타낸다.

위 식에서 R¹은 할로겐원자를 나타내며 불소, 염소, 브롬원자가 좋으나 특히 염소원자가 좋다.

R²은 할로겐원자를 나타내며 역시 불소, 염소, 브롬원자가 좋으나, 특히 불소, 염소원자가 좋다. 더구나 할로겐원자 R²은 특히 오르토-위치에 있는 것이 좋다. R³은 수소원자가 가장 우수하다.

R⁴과 R⁵ 중의 하나가 알킬기를 나타낼 때 일반적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 또

는 펜틸기가 좋으며 특히 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 t-부틸기가 우수하다.

R^4 와 R^5 중의 하나가 하이드록시알킬기를 나타낼 때, 알킬 부분은 보통 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 또는 펜틸기를 나타내며 특히 에틸기가 우수하다.

R^4 와 R^5 중의 하나가 아미노알킬 또는 알킬아미노알킬기를 나타내며(알킬아미노알킬기는 모노알킬-과 디알킬아미노알킬을 포함한다), 알킬 부분의 각각은 보통 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸기가 좋으나 특히 메틸, 에틸기가 우수하다.

특히 R^4 나 R^5 는 아미노메틸, 아미노에틸, 디메틸아미노에틸 또는 디에틸아미노에틸기를 나타내나 또한 아미노프로필, 아미노부틸, 메틸아미노메틸, 메틸아미노에틸 또는 디메틸아미노프로필기를 나타낼 수 있다.

R^4 와 R^5 중 하나가 아릴기를 나타낼 때 이것은 모노-또는 디-원자핵일 수 있으며 이로써 예를들면 페닐 또는 나프틸을 나타낸다. 페닐기가 우수하다. R^4 와 R^5 중의 하나가 사이클로알킬기를 나타낼 때 그것은 탄소수 3-8개를 함유하는 것이 좋으며 특히 사이클로헥실기가 우수하다.

R^4 와 R^5 는 동일한 것일 수 있으며(그들은 각각 예를들어 메틸그룹일 수 있다) 한편 서로 다를 수도 있는데 그중 하나는 수소인 것이 좋다. R^4 와 R^5 는 함께 질소원자로 결합되어 헤테로사이클그룹을 형성하며 이 그룹은 포화되어 있고, 치환되어 있거나 치환되어 있지 않을 수 있으며 임의로 제2의 헤테로원자를 함유한다. 불포화 헤테로사이클그룹의 대표적인 예로서 피롤리디닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노와 피페라진-1-일을 들 수 있다.

헤테로사이클그룹에 대한 우수한 치환체는 1-5개의 탄소원자수를 갖는 알킬기로서 메틸, 에틸, 프로필 같은 것을 나타내며, 1-5개의 탄소원자수를 갖는 하이드록시알킬기로서 하이드록시에틸 같은 것을 나타내며, 디알킬포스포닐알킬기로서, 이것의 각 알킬 부분은 1-5개의 탄소원자수를 포함하는 메틸같은 것을 나타내며, 사이클로알킬 부분에서 3-6개의 탄소원자수를 포함하고 알킬 부분에서 탄소수 1-5개를 갖는 사이클로알킬 알킬기로서 사이클로프로필메틸 같은 것을 나타내며, 2-5개의 탄소수를 갖는 알케닐기로서 알릴과 같은 것을 나타내며, 페닐과 같은 아릴기와 니트로헤테로사이클기로서 1-페닐-5-이미다졸릴-4-온과 같은 것이 있다.

치환된 헤테로사이클 그룹들의 대표적인 예로서 4-알킬-피페라진-1-일로서 특히 4-메틸-, 4-에틸-과 4-프로필-피페라진-1-일이 있으며, 4-하이드록시알킬-피페라진-1-일로서 특히 4-하이드록시에틸-피페라진-1-일이 있고, 4-디알킬포스포닐알킬-피페라진-1-일로서 특히 4-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일이 있으며, 4-사이클로알킬알킬-피페라진-1-일로서 특히 4-사이클로프로필메틸-피페라진-1-일이 있고, 4-알케닐-피페라진-1-일로서 특히 4-알릴-피페라진-1-일이 있으며, 4-페닐-피페라진-1-일로서 4-(1'-페닐-5'-이미다조알-4'-온)-피페리딘-1-일이 있다.

일반식(1)에 의해서 포괄된 광범위한 영역 중에서 다음의 화합물의 소수의 그룹들이 우수하다.

a) 일반식 1의 이미다졸로벤조디아제핀 화합물에서 R^4 와 R^5 는 동일하거나 서로 같을 수 있으며 각각 수소원자, 탄소원자수 1-5개를 갖는 알킬기, 하이드록시에틸기, 디메틸-또는 디에틸아미노에틸기, 페닐기 또는 사이클로헥실기이거나 또한 R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라진-1-일, 4-알킬-피페라진-1-일, 4-하이드록시알킬-피페라진-1-일, 4-페닐-피페라진-1-일 또는 4-(1'-페닐-5'-이미다조알-4'-온) 피페리딘-1-일기를 나타낸다.

b) 일반식(1)로 표시된 이미다졸로 벤조디아제핀 화합물에서 R^1 은 염소원자 또는 니트로기를 나타내며, R^2 는 수소원자, 염소원자 또는 불소원자를 나타내며, R^3 는 수소원자를 나타내며, R^4 와 R^5 는 동일하거나 서로 다를 수 있으며, 각각 수소원자, 1-5개의 탄소원자를 갖는 직쇄 알킬기, 하이드록시에틸기, 페닐기 또는 사이클로헥실기를 나타내고 또한 R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일, 4-알킬-피페라진-1-일 또는 4-하이드록시에틸-피페라진-1-일기를 나타낸다.

c) 일반식(1)로 표시된 이미다졸로벤조디아제핀 화합물에서 R^1 은 염소원자 또는 니트로기를 나타내며, R^2 는 수소, 염소 또는 불소원자를 나타내고, R^3 는 수소원자를 나타내고, R^4 는 수소원자를 나타내고, R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸기를 나타내거나 또는 R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 4-에틸-피페라진-1-일, 4-프로필-피페라진-1-일 또는 4-하이드록시에틸-피페라진-1-일기를 형성한다.

d) 일반식(1)로 표시된 이미다졸로벤조디아제핀 화합물에서 R^1 은 염소원자 또는 니트로기를 나타내고, R^2 은 수소, 염소 또는 불소원자를 나타내며, R^3 는 수소원자를 나타내며, R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 4-메틸-피페라진-1-일, 4-에틸-피페라진-1-일 또는 4-프로필-피페라진-1-일기를 형성한다.

e) 일반식(1)로 표시된 이미다졸로벤조디아제핀 화합물에서 R^1 은 수소원자, 염소원자 또는 니트로기를 나타내며, R^2 는 수소원자, 염소원자, 불소원자를 나타내며, R^3 는 수소원자를 나타내며, R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 4-디알킬포스포닐알킬-피페라진-1-일기를 형성한다.

f) 일반식(1)로 표시된 이미다졸로벤조디아제핀 화합물에서 R^1 은 수소원자, 염소원자 또는 니트로기를 나타내며, R^2 는 수소원자 또는 염소원자를 나타내고, R^3 는 수소원자를 나타내며, R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께

4-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일기를 형성한다.

이미다졸로 벤조디아제핀(1)은 산부가염의 형태이며, 이것은 무기 또는 유기산과의 염일 수 있다. 대표적인 무기산으로서 염산, 브롬산, 요오드산, 질산, 황산, 인산이 있으며, 그 반면에 대표적인 유기산으로 초산, 포름산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 옥살산, 글리옥실산, 아스파르트산, 알칼술폰산과 아릴술폰산이 있다. 특히, 산부가염에는 타르타르산염과 알칼술폰산염이 있으며 메탄 술폰산염이 특히 우수하다.

산부가염의 형태로서의 일반식(1)로 표시한 화합물 중 더욱 우수한 그룹들에는 다음과 같은 것이 있다.

g) 일반식(1)로 표시되는 이미다졸로벤조디아제핀 화합물의 산부가염에서 R^1 은 수소원자 염소, 니트로기를 나타내며, R^2 은 수소원자, 염소원자 또는 불소원자를 나타내고, R^3 은 수소원자를 나타내며, R^4 와 R^5 은 질소원자와 함께 4-알킬-피페라진-1-일기를 형성한다.

h) 일반식(1)로 표시한 이미다졸로벤조디아제핀 화합물의 타르타르산염과 알칼술폰산염(특히 메탄술폰산염)에서 R^1 은 염소원자 또는 니트로기를 나타내며, R^2 은 수소원자 또는 염소원자, R^3 은 수소원자를 나타내며, R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 4-메틸-피페라진-1-일 또는 4-에틸-피페라진-1-일기를 형성한다.

특히, 일반식(1)로 표시한 우수한 이미다졸로벤조디아제핀 화합물과 이들의 염들은 다음과 같다 :

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 타르타르산염;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-하이드록시메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조 [1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조 [1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 타르타르산염;

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(**n**-부틸-아미노) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조 [1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-플루오로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(**n**-프로필-아미노) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조 [1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 메탄술폰산염

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-플루오로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-프로필-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-플루오로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(**0**-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-에틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(O-플루오로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(에틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐에틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(O-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온;

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(O-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

이들 우수한 화합물들 중에서 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(O-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조 [1,2-a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 메탄술폰산염 화합물이 특별히 우수한 약리학적 활성을 나타내었다.

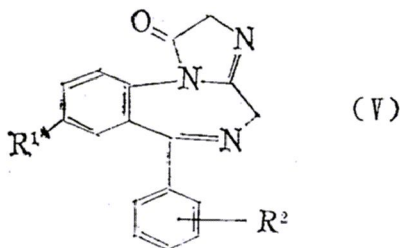
일반식(1)로 표시된 이미다졸로벤조디아제핀 화합물들은 2-위치에서 치환되지 않은 화합물들로부터 개시되는 공정에 의해서 제조될 수 있으며 이들은 차례로 2-알콕시카르보닐-또는 2-카르복시-메틸아미노-벤조디아제핀 화합물들로부터 제조될 수 있다.

이들 제조방법은 첨부한 도면에 나타난 반응구조에도 표시하였으며 여기서 설명하지는 않을 것이다.

이 도면에서 로마 숫자는 반응 구조도에서 일반식에 관하여 표시한 것이고 각각의 치환체 그룹의 부호를 여기서 먼저 정의한다.

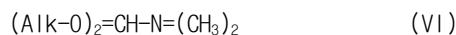
본 발명은 일반식(1)로 표시한 화합물의 제조방법에 관한 것으로 여기서 R^1 은 수소원자, 할로겐원자, 니트로기 또는 트리플루오로메틸기를 나타내며, R^2 은 페닐 링에서의 적당한 위치에 존재하는 수소원자 또는 할로겐원자를 나타내며, R^3 은 수소원자 또는 메틸기를 나타내고, R^4 와 R^5 는 서로 동일하거나 상이한 것으로 각각은 1-5개의 탄소수를 갖는 알킬기, 1-5개의 탄소수를 갖는 하이드록시알킬기, 아미노알킬 또는 알킬아미노알킬기(알킬 부분은 각각 1-5개의 탄소원자를 포함), 아릴기 또는 사이클로알킬기를 나타내거나 또는 R^4 와 R^5 는 질소원자와 함께 포화되고, 또 다른 헤테로 원자를 임의로 함유하는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클을 나타낸다.

또한 이들의 산부가염들은 다음과 같은 구조식의 화합물이,



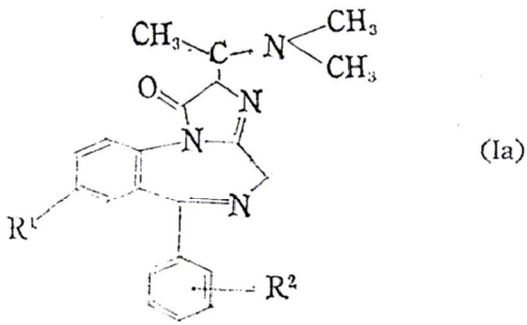
(위 식에서 R^1 과 R^2 는 상기한 바와 같다.)

다음과 같은 구조식의 디메틸포름아미드 아세탈과 함께 반응되는 것이 특징이다.



위 식에서 Alk는 탄소수 1-5개를 갖는 저급 알킬기를 나타내는 것으로 위의 반응으로 일반식(1a)로 표시되는 8- R^1 -1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노)메틸렌-6-(R^2 -페닐)-1H, 4H-이미다조/1,2a/1,4/벤조디아제핀-

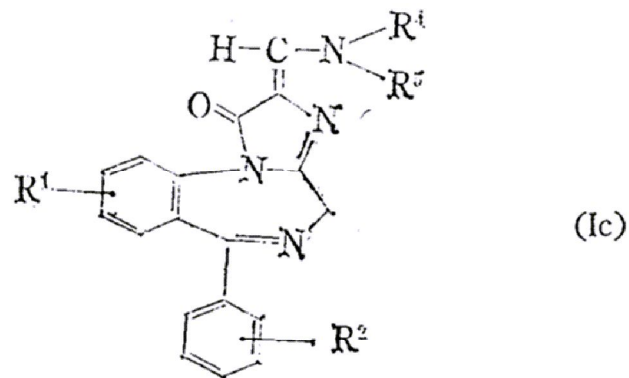
1-온이 얻어진다.



위 식에서 R^1 과 R^2 는 상기한 의미를 가지며 만약 원한다면 일반식(Ia)로 표시되는 화합물은 염화되거나 다음 구조식의 적당한 아민과의 반응에 의해서 아미노기 전달반응이 일어난다.

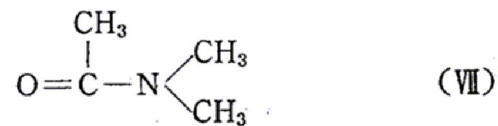


위 식에서 R^4 와 R^5 는 둘다 메틸기를 나타내지 않는다는 것을 제외하고는 상기한 바와 같으며, 이 화합물은 위의 반응으로 구조식(Ic)로 표시되는 원하는 화합물이 얻어진다.

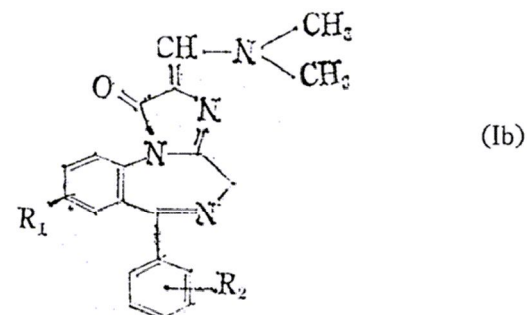


위 식에서 R^1, R^2, R^4 와 R^5 는 R^4 와 R^5 가 둘다 메틸기를 나타내지 않는다는 것을 제외하고는 상기한 바와 같으며, 만약 원한다면 이 화합물은 염화된다.

또한 일반식(V)로 표시되는 화합물은 일반식(VII)로 표시한 N-디메틸-아세트아미드와 반응된다.



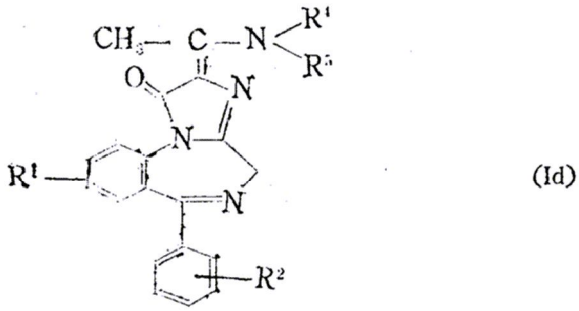
위의 반응으로 일반식(Ib)로 표시되는 화합물이 얻어진다.



위 식에서 R^1 과 R^2 는 상기한 바와 같고, 만약 원한다면 일반식(Ib)로 표시한 화합물은 염화되거나 또는 다음과 같은 구조식의 적당한 아민과 반응하여 아미노기 전달반응이 일어난다.



위 식에서 R^4 와 R^5 는 둘다 메틸기를 나타내지 않는다는 것을 제외하고는 상기한 바와 같고, 위의 반응으로 일반식(Id)로 표시되는 화합물이 얻어진다.



위 식에서 R^1, R^2, R^4 와 R^5 는 R^4 와 R^5 가 둘다 메틸기를 나타내지 않는다는 것을 제외하고는 상기한 바와 같으며, 만약 원한다면 이 화합물은 염화될 수 있다.

아세트알(VI)과의 반응은 무수유기용매(예를 들어 벤젠과 같은 아렌) 중에서 그리고 염기(트리에틸아민과 같은 아민으로 된 질소염기가 좋다.) 존재하에서 수행되는 것이 편리하다.

아세트아미드(VII)와의 반응은 예를 들어 메틸렌클로라이드와 같은 염화알칸인 무수유기용매 중에서 상온 이하(특히 10° 이하)의 온도에서 그리고 예를 들어 옥시염화인과 같은 할로겐화 유도체인 촉합촉진제(Promter)의 존재하에서 수행된다.

아민(VIII)과의 반응은 무수유기용매(톨루엔과 같은 아렌) 중에서, 그리고 반응혼합물의 비등점에서가 좋은 고온에서 손쉽게 수행된다.

R^4 와 R^5 가 둘다 수소인 화합물(I)을 제조하는 것이 바람직할 때는 아미노기 전달반응에 사용된 화합물(VIII)는 그 자체가 암모니아일 수 있다.

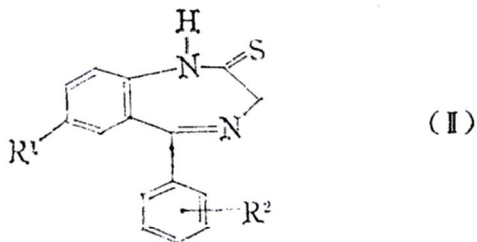
제조된 이미다졸로벤조디아제핀(Ic)또는 (Id)는 원한다면 더욱 반응하여 일반구조식(Ic)또는 (Id)의 다른 화합물로 전환된다. 특히, R^4 와 R^5 가 질소원자와 함께 헤테로사이클을 나타내는 화합물은 헤테로 사이클링상에 치환체들이 부착되도록 하기 위해서 더욱 더 반응시킬 수 있다.

R^1, R^2 와 R^3 가 상기한 바와 같고, R^4 와 R^5 가 질소원자와 함께 R^6 -피페라진-1-일-기를 형성하고, R^6 는 사이클로알킬알킬기, 알케닐기 또는 4-디알킬포스포닐알킬기를 나타내는 구조식(I)의 화합물을 제조하는 것이 바람직할 때, R^4 와 R^5 가 질소원자와 함께 피페라진-1-일기를 형성하는 구조식(Ic) 또는 (Id)의 적당한 화합물이 제조되며, 이것은 적당한 할로- R^6 와 반응하며, 여기서 할로는 할로겐 원자를 뜻하고, 위의 반응으로 구조식(Ic) 또는 (Id)의 R^6 -피페라진-1-일 화합물이 형성된다.

R^4 와 R^5 가 질소원자와 함께 4-디알킬-포스포닐알킬-피페라진-1-일기를 형성하는 화합물을 제조하는 것이 바람직할 때는 우선 R^4 와 R^5 가 질소원자와 함께 피페라진-1-일기를 형성하는 적당한 화합물(Ic) 또는 (Id)를 제조한 다음, 이 화합물을 적당한 할로알킬-디알킬포스핀 옥사이드와 반응시켜 2-(n -디알킬포스포닐-알킬-피페라진-1-일) 화합물(Ic) 또는 (Id)를 형성한다.

이러한 전환에서 사용하는 우수한 할로알킬-디알킬포스핀옥사이드는 클로로알킬-디알킬포스핀옥사이드이며 이 반응은 토루유기용매(예를 들어 톨루엔과 같은 아렌) 중에서 수행되는 것이 좋다.

개시물질(V)인 이미다졸로벤조디아제핀은 다음 일반식(II)으로 표시되는 화합물로부터 제조될 수 있다.

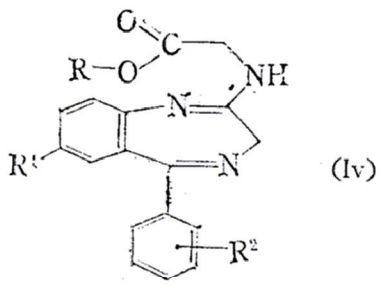


위 식에서 R^1 과 R^2 는 상기한 바와 같으며, 이 화합물을 다음과 같은 구조식을 가진 화합물과 반응시킨다.



위 식에서 R은 수소원자 또는 탄소원자 1-5개를 갖는 알킬기이며, 위의 반응으로 다음과 같은 구조식의

화합물이 얻어진다.



위 식에서 R, R^1 과 R^2 는 상기한 바와 같으며, 이 화합물은 탈수화제와 반응하여 구조식(V)의 원하는 화합물이 생성된다.

구조식(II)와 구조식(III)의 화합물과의 반응은 에탄올같은 알코올의 유기용매 중에서, 그리고 반응혼합물의 비등점에서가 좋은 고온에서 수행되는 것이 유리하다.

산(IV)와 반응하는 탈수화제는 디사이클로헥실카르보디이미드와 같은 카르보디이미드가 좋으며, 이러한 반응은 염화메틸렌과 같은 염화알칸 중에서 수행되는 것이 유리하다. 에스테르(IV)의 열분해(Pyrolysis)는 톨루엔과 같은 아렌의 고비점의 용매 중에서 수행하는 것이 손쉽다.

제조된 화합물(1a), (1b), (1c)와 (1d)는 통상적인 방법으로 염화될 수 있다. 또 다른 점에서 본 발명은 일반 구조식(I)의 화합물의 산부가 염의 제조 방법을 제공하는 것으로서, 여기서 적합한 화합물(1a), (1b), (1c), (1d)와 (1d)는 실질적으로 화학양론적인 비율로 적당한 무기 또는 유기산과 반응하여 원하는 산부가염을 형성한다.

염화반응은 예를들어 메탄올 또는 에탄올과 같은 하나이상의 알칸올의 유기용매 또는 유기용매 혼합물 그리고 예를들어 염화메틸렌과 같은 하나 이상의 알킬할라이드 내에서 쉽게 영향을 받는다.

일반구조식(I)의 이미다졸로벤조디아제핀-1-온과 이들의 산부가염은 흥미있는 약리학적 특징을 나타내며, 이 화합물은 특히 현저한 진정제 작용이 있고, 최면제, 불안 방지제, 신경안정제, 항경련제와 근이완제의 작용을 하고 이들 작용으로 인하여 화합물(I)과 이들의 약리학적으로 허용되는 산 부가염들은 정신불안제 또는 자극 흥분제, 불면증, 어떠한 정신 육체의 제증상, 행동장애와 어떠한 경련 혹은 근육수축 상태등을 치료하는데 있어서 의약품으로 사용된다.

그러나, 구조식(I)의 화합물들과 그들의 약리적으로 허용되는 산부가염들은 의약품으로서 사용되기 전에 이들을 적합한 약리적인 부형제와 결합시켜 의약품 조성물로 만들어야 한다.

여기서, " 약리적(pharmaceutical) " 이라는 용어를 사용함은 고려되는 부형제의 특성이 약의 복용되는 경로에 관계되어 유익하다기 보다는 해로울 수 있는 어떠한 가능성도 배제하기 위함이다.

적당한 부형제와 함께 적합한 형태의 제재를 선택하는 것은 제약의 제조에 종사하는 사람들의 능력범위 안에 있다고 믿어진다.

구조식(I)의 화합물은 하나 또는 그 이상의 이미다졸로벤조디아제핀-1-온(I)과 또는 이의 약리적으로 허용되는 산부가염이 적당한 약리적인 부형제와 결합된 약리적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다.

이들 조성물은 경구적으로, 피부를 통하여, 직장으로 투여될 수 있으며, 이러한 투여형태에 대해서 약리적인 부형제는 다음과 같은 것들이 좋다.

a) 정제, 당의정, 설하(舌下)정 또는 환제의 섭취할 수 있는 부형제, 캡슐이나 교갑(cachet)의 섭취할 수 있는 용기, 분말의 섭취할 수 있는 미세분말고체의 담체, 시럽, 용액, 현탁액 또는 엘릭서의 섭취할 수 있는 액상 매체.

b) 멸균된 주사액 용액이나 현탁제.

c) 약리학적 기능을 수행하기 위해서 활성 성분을 유리시킬 수 있는 저 용점의 기본물질(이 물질은 적당한 형태를 이룰 때 좌약을 형성한다).

부형제는 적당한 것으로서 고형체(탈크, 아라비아고무, 유당, 전분, 동물성 또는 식물성 지방, 마그네슘 스테아린산염 또는 코코아 버터와 같은 것)일 수 있으며, 수성 또는 비수성 액체(동물 또는 식물유, 파라핀유도체 또는 글리콜 같은 것)일 수 있으며, 이것들은 만약 원한다면 적당한 습윤제, 분산제, 유화제, 방부제등과 결합시킬 수 있다.

일반식(1)로 표시되는 화합물과 그것의 약리적으로 허용되는 산부가염은 정제의 형태나, 단 1회 용량으로 된 앰플 그리고 여러번 복용할 수 있는 용량의 소약병(小藥瓶)에 분산시킨 주사 용액 또는 현탁액의 형태, 그리고 좌약의 형태로 복용됨이 좋다. 그 반면에 약리학적 활성 성분의 복용량은 어느 정도까지는 화합물이 복용되는 경로에 달려 있으나, 일반적인 지시 사항에 의해서 유용한 복용량은 성인에 대하여는 하루에 1mg-50mg의 활성 성분의 범위에 있으며 단위 복용량은 0.5mg-20mg의 활성성분을 함유한다.

2-카르복시메틸아미노-7- R^1 -5-(R^2 -페닐)-3H-1,4-벤조디아제핀(IV)와 이에 해당하는 2-알콕시 카르보닐-메틸아미노-7- R^1 -5-(R^2 -페닐)-3H-1,4-벤조디아제핀(IV) 화합물(여기서 알킬그룹 R은 에틸그룹 이외의 것이다)은 새로운 화합물들이다.

다음에 설명되는 실시예, 처방전, 시험 결과들은 본 발명에 따른 여러가지 상세한 점을 예시할 목적으로

기술하였다.

[실시예 1]

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조-[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1a**)

단계 A, 2-카르복시메틸아미노-7-클로로-5-페닐-3H-1,4-벤조디아제핀(IV)

7-클로로-1,3-디하이드로-5-페닐-2H-1,4-벤조디아제핀-2-티온(II)(3.5g), 글리신(III)(5.5g)과 탄산나트륨(5.5g)을 에탄올(100ml)과 물(30ml)에 현탁시키고 교반한 후 1시간 동안 환류시킨다. 이 현탁액을 물에 부어 맑은 용액으로 만들고, 이 용액을 2N의 HCl로 pH4로 산성화 시키고 클로로포름으로 추출한다.

추출물로부터 약간의 고형물이 침전되며 이는 여과시켜 제거한다.

유기층은 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시키면 고무질(gum)이 얻어지며 이를 메탄올과 함께 분쇄하면 결정화 된다. 이러한 고형물과 상기한 여과 분리시킨 고형물은 많은 양의 메탄올로 부터 결정화되어 2-카르복시메틸아미노-7-클로로-5-페닐-3H-1, 4-벤조디아제핀 3.1g(77%)가 얻어진다. 융점 $215^{\circ} - 220^{\circ}C$

단계 B, 8-클로로-1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-이미다조 [1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(V)

2-카르복시메틸아미노-7-클로로-5-페닐-3H-1,4-벤조디아제핀(IV) 2.5g을 건조한 CH_2Cl_2 에 현탁시키고(120ml) 교반한 후에 여기에 디사이클로헥실카르보디이미드(2.1g)을 가한다. 그 현탁액을 3시간 동안 상온에서 교반한 다음 여과하고 여과물을 증발시키면 무색유(油)의 형태로 8-클로로-1,2-디하이드로-6-페닐-1H,4H-이미다조 [1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(V)의 화합물이 만들어지며 이는 다음 단계에서 그대로 사용된다.

단계 C, 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노)-메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1a**)

상기한 B단계에서 얻어진 8-클로로-1,2-디하이드로-6-페닐-1H,4H-이미다조 [1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(V)을 건조한 벤젠에 용해시키고, 디메틸포름아미드디에틸아세탈(VI) 1.5g과 트리에틸아민 1ml를 가한다.

이 용액을 1.5 시간동안 상온에서 교반시킨 다음 증발 시키면 황갈색의 잔사류가 얻어진다. 이 잔사류를 에틸아세테이트와 메탄올의 혼합액으로부터 재결정화 시키면 담황색의 막대성 결정인 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조.[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1a**)의 2.7g(97%)를 얻게된다. 융점= $264^{\circ} - 5^{\circ}C$

분 색 : $C_{20}H_{17}ClN_4O=364.9$

계산치 : C % 65.85 H % 4.66 N % 15.37 Cl % 9.74

실험치 : 65.87 4.67 15.37 9.79

I. R. 스펙트럼(KBr 디스크) : $1690cm^{-1}$ 에서 C=O; $1621cm^{-1}$ 에서 C=N

[실시예 2-6]

실시예 1에서 사용한 것과 같은 방법을 사용하으로서 다음과 같은 화합물(IV), (V)와 (**1a**)가 제조되었다.

[실시예]

[화합물]

2. 화합물 IV ; 2-카르복시메틸아미노-7-니트로-5-페닐-3H-1,4-벤조디아제핀.

화합물 V ; 8-니트로-1,2-디하이드로-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

화합물 **1a** ; 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

3. 화합물 IV ; 2-카르복시메틸아미노-7-클로로-5-0-클로로페닐-3H-1,4-벤조디아제핀.

화합물 V ; 8-클로로-1,2-디하이드로-6-0-클로로페닐-1H,4H-이미다조 [1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

화합물 **1a** ; 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노)메틸렌-6-0-클로로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

4. 화합물 IV ; 2-카르복시메틸아미노-7-니트로-5-0-클로로페닐 3H-1,4-벤조디아제핀.

화합물 V ; 8-니트로-1,2-디하이드로-6-0-클로로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

화합물 **1a** ; 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노)메틸렌-6-0-클로로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-

a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

5. 화합물 IV ; 2-카르복시메틸아미노-7-클로로-5-0-플루오로페닐-3H-1,4-벤조디아제핀.

화합물 V ; 8-클로로-1,2-디하이드로-6-0-플루오로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

화합물 I**a** ; 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노) 메틸렌-6-0-플루오로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

6. 화합물 IV ; 2-카르복시메틸아미노-7-니트로-5-0-플루오로페닐 3H-1,4-벤조디아제핀.

화합물 V ; 8-니트로-1,2-디하이드로-6-0-플루오로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

화합물 I**a** ; 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노) 메틸렌-6-0-플루오로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

화합물(III)이 글리신인 각각의 경우에 있어서 화합물(VI)는 디메틸포름아미드에틸아세탈이었으며, 화합물(V)는 더 정제하지 않고 사용되었으며 화합물(I**a**)에 대한 결정화 용매는 메탄올이었다. 이들 화합물들(화합물(V)를 제외한것)에 대한 데이터는 아래표 I에 요약하였다.

[표 1]

실시예	화합물 IV		화합물 I a-NR ⁴ R ⁵ 는 디메틸아미노임				
	수율 %	용점 °C	결정화용매	R ¹	R ²	수율 %	용점 °C
2	66	154—5	MeOH	NO ₂	H	43	227—8
3	75	136—9	MeOH—Et ₂ O	Cl	Q—Cl	53	288—90
4	83	158—61	Et ₂ O	NO ₂	Q—Cl	78	253—5
5	69	고무질	—	Cl	Q—F	63	257—60
6	44	—	Et ₂ O	NO ₂	Q—F	80	228—31

[실시예 7]

8-클로로-2-[1'-(디메틸아미노)에틸리덴]-1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]벤조디아제핀-1-온(I**b**)

실시예 1의 B단계에서 설명한 바와같이 제조된 8-클로로-1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]벤조디아제핀-1-온(V)를 건성 염화메틸렌(200ml)에 디메틸아세트아미드(VII)(2.0g)과 함께 용해시킨다.

이 용액을 0°C로 냉각시키고 옥시염화인(3.7g)을 5분에 걸쳐 잘 교반하면서 한 방울씩 가한다. 그 다음 이 용액을 20시간 이상 상온에서 교반시키고 포화 NaHCO₃용액(500ml)중에 넣는다.

이 혼합물을 CO₂의 휘발이 중지될 때까지 교반한 다음 유기층은 제거하고 수용액층은 염화메틸렌(2×100ml)로 추출한다.

이러한 혼합된 유기추출물을 포화 NaHCO₃용액 그리고 물로 세척하고 MgSO₄상에서 건조하고 증발시키면 황색 고형물이 얻어진다.

이 고형물을 클로로포름과 에테르의 혼합액으로 재결정시키면 8-클로로-2-[1'-(디메틸아미노)에틸리덴]-1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]벤조디아제핀-1-온(I**b**)의 화합물 2.3g(40%)가 얻어진다. 용점=251-2°C.

분 석 : C₂₁H₁₉ClN₄O=378.9

계산치 : C % 66.58 H % 5.02 N % 14.79 Cl % 9.38

실험치 : 66.32 4.91 14.77 9.02

I.R.스펙트럼(KBr 디스크); 165.3 Cm⁻¹에서 C=O; 1610Cm⁻¹에서 C=N.

[실시예 8]

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]벤조디아제핀-1-온(I**c**)와 이 화합물의 타르타르산염.

(A) 실시예 1의 C단계에서 얻어진 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4] 벤조디아제핀-1-온(I**a**)(2.3g)과 N-메틸-피페라진(4.0g)을 24시간 동안 건성 톨루엔(50ml)중에서 환류시키면서 교반시킨다.

냉각하자마자 결정이 분리되어 나타나며 이를 여과하여 제거한다. 용매를 증발시키면 담황색의 고형물이 얻어지며, 이것을 메탄올로 처리하고 여과시킨다. 두 가지의 고형물이 결합되어 있으며 이를 메탄올과 에틸아세테이트로부터 재결정시키면 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1c**)의 화합물 2.3g(87%)가 얻어진다. 융점=255-6℃.

분 석 : $C_{23}H_{22}ClN_5O=419.9$

계산치 : C % 65.80 H % 5.24 N % 16.69 Cl % 8.46

실험치 : 65.64 5.27 16.63 8.56

I.R.스펙트럼(KBr디스크); 1705 cm^{-1} 에서 C=O; 1635 cm^{-1} 에서 C=N.

(B) 메탄올내의 화학양론적인 양의 타르타르산을 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1c**)화합물에 첨가함으로써 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1c**) 화합물의 타르타르산 염이 제조된다. 이렇게 제조된 조약한 염은 원하는 생성물을 얻기 위하여 메탄올로부터 재결정화된다. 융점=146-150℃

분 석 : $C_{27}H_{28}ClN_5O_7=570.1$

계산치 : C % 56.89 H % 4.92 N % 11.29 Cl % 6.23

실험치 : 56.44 4.93 11.79 5.93

I.R.스펙트럼(KBr디스크); 3400 cm^{-1} 와 2500 cm^{-1} 에서 OH; 1730 cm^{-1} 와 1690 cm^{-1} 에서 C=O; 1630 cm^{-1} 에서 C=N.

[실시예 9-46/32B]

이들 실시예들에 있어서는, 실시예 8에서 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1c**) 화합물을 제조하는데 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여 다음과 같은 화합물(**1**)을 제조하였다.

[실시예]

[화합물]

9. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(모르폴리노)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

10.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-하이드록시에틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

11. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-페닐-피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

12. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-(**Q**-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

12B. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-(**Q**-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 타르타르산염. 방법 : 실시예 8B에서와 유사함.

13. 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

14. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1,4-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

15. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(**n**-부틸-아미노)메틸렌-9-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

16. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(아미노)메틸렌 6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

방 법 :

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디메틸아미노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1a**)화합물(2.1g)을 건성메탄올(100ml)중에 현탁시킨다. 이 현탁액을 교반시킨 후 드라이아이스와 아세톤의 수조내에서 냉각시키고, 암모니아 기체(VII)를 통과시켜 15분간 기포를 발생시킨다. 이 현탁액을 상온으로 온도를 올리고, 2일동안 교반시킨 후 용매를 증발시킨다. 이 고형물 잔사류를 메탄올과 에틸아세테이트로 재결정시키면 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(아미노)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(**1c**)의 화합물 1.9g(98%)이 얻어진다. 융점=265° -7℃.

[실시예]

[화합물 1]

17. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(피페리디노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
18. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(티오모르폴리노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
19. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(디에틸아미노에틸아미노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
20. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-N-디메틸아미노)에틸아미노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
21. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(메틸아미노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
22. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(사이클로헥실아미노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
23. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-(^o-플루오로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
24. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-[4-(1'-페닐-5'-이미다졸릴-4'-온)피페리딘-1-일]메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
25. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(페닐아미노)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.
26. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-[1-(N-메틸-피페라지노)에틸리덴]-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1, 4] 벤조디아제핀-1-온.

방 법:

실시예 7에서 얻은 8-클로로-2-[1'-(디메틸아미노)에틸리덴]-1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1_b) 화합물(2.3g)과 N-메틸-피페라진(VIII)(15ml)를 9시간 동안 질소 존재하에서 120℃에서 교반시킨다. 냉각된 용액을 물에 붓고 완전한 침전물에 NaCl을 가한 다음 갈색 침전은 여과시켜서 제거하고 HCl₃중에 용해하여 물로 세척한 후 MgSO₄상에서 건조시키고 이를 증발시키면 알직색유(油)가 얻어진다. 이 기름을 에테르/메탄올과 함께 분쇄시키면 결정화되고 에틸아세테이트로 재결정시킴으로서 8-클로로-2-[1'-N-메틸피페라진-1-일)에틸리덴]-1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1_d)의 화합물 1.0g(38%)가 얻어진다. 융점=193° -5℃.

[실시예]

[화합물 1]

27. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(^t-부틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
28. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(하이드록시에틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
29. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(ⁿ-프로필아미노) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
30. 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0-클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
31. 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0-플루오로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,2] 벤조디아제핀-1-온.
32. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.
- 32B. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 타르산염.
- 방법 : 실시예 8B에서와 유사함.
33. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-프로필-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4]

벤조디아제핀-1-온.

34. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-[N-(^a부틸)-피페라진-1-일] 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

35. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-[N-(이소프로필)-피페라진-1-일] 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

방법 :

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(실시예-14의 화합물로서 실시예 8에서와 같이 얻어진 화합물)(1.5g)과 이소프로필 아이오다이드(2.5g)과 탄산나트륨(3.0g)을 18시간 동안 염화메틸렌(5ml)와 아세트니트릴(25ml)중에서 80℃에서 교반시킨다. 냉각시킨 용액을 물에 넣고 클로로포름으로 추출한다.

추출물질을 물로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 증발시키면 당황색의 고형물이 얻어진다. 이 고형물을 에틸 아세테이트로부터 재결정시킴으로써 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-이소프로필-피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1c)의 화합물 1.2g(73%)이 얻어진다.

융점=146° -8℃

[실시예]

[화합물 1]

36. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-알릴-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

방법 : 실시예 35에서와 유사함.

37. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-사이클로프로필메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

방법 : 실시예 35에서와 유사함.

38. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-에틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

39. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-에틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 플루오로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

40. 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-에틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

41. 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-에틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 플루오로페닐)-1,4-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

42. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(에틸아미노) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

43. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스피닐메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

방법 :

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(실시예 14의 화합물로서 실시예 8에서와 같이 얻어짐) (2.5g)과 클로로메틸디 메틸 포스핀 옥사이드(1.5g)과 탄산나트륨(5.0g)을 3일동안 톨루엔(80ml)중에서 환류하에서 교반시킨다. 냉각된 현탁액을 클로로포름과 물 사이에 분배시키고 클로로포름 추출물을 분리시키어 MgSO₄상에서 건조시킨 후 증발시키면 메탄올로서 결정화되는 당황색 기름이 얻어진다. 고형물(불필요한 부생성물)을 여과제거하고 여과물을 증발시키면 옅은 오렌지색의 기름이 떨어진다. 이 기름을 클로로포름에 용해시키고 키질겔60상에서 크로마토그래프 분리시킨다. 클로로포름과 메탄올(5%)혼액으로 용리시키면 당황색의 고형물이 얻어지며 이를 염화메틸렌/에테르로 재결정 시킴으로써 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스피닐메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조 [1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온, (1c)의 화합물(1.25g)(41%)이 얻어진다.

[표 2]

구조식 I b / I a						분 원 소 성 분 비				적외선 스펙트럼 cm ⁻¹ (KBr 디스크)			
실시 예	R ¹	R ²	-N(R ¹)(R ²)	용점(°C)	분자식	분자량	% C	% H	% N	% Cl	NH OH	C=O	C=N
9	Cl	H	모르폴리노	223-4	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₃ O ₂	406.9	64.89 64.95	4.68 4.68	13.79 13.78	8.87 8.73	—	1695	1630
10	Cl	H	N-하이드록시에틸-피페라진-1-일	177-9	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	450.0	63.91 64.07	5.41 5.34	15.59 15.57	8.15 7.90	3380 (OH)	1690	1630
11	Cl	H	N-페닐피페라진-1-일	206-8	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₃ O	482.0	69.68 69.77	5.10 4.98	14.39 14.54	7.48 7.37	—	1695	1630
12	Cl	Cl	N-에틸피페라진-1-일	247-8	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O	455.4	60.91 60.80	4.72 4.66	15.35 15.41	15.46 15.61	—	1695	1625
12B	Cl	Cl	N-에틸-피페라진-1-일	155-160	C ₂₇ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₇	604.5	53.66	4.50	11.59	11.73	—	—	—
13	HO ₂	H	"	284-6	C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₃	430.5	63.80 64.18	5.17 5.12	19.54 19.54	—	—	1952	1633
14	Cl	H	피페라진-1-일	233-5	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O	405.9	65.05 65.10	5.03 4.93	17.25 17.26	9.09 8.75	3300 (NH)	1695	1625
15	Cl	H	N-부틸아미노	165-7	C ₂₃ H ₃₁ ClN ₃ O	392.9	66.96 67.25	5.46 5.35	14.13 14.27	9.24 9.04	3200 (NH)	1690	1638
16	Cl	H	아미노	265-7	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₃ O	336.8	64.22 64.19	3.92 3.86	16.68 16.64	10.53 10.54	3320 3180(NH)	1690 1665	1640 1625
17	Cl	H	피페리디노	249-50	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O	404.9	68.08 68.24	5.29 5.23	14.13 13.84	8.77 8.73	—	1690	1625
18	Cl	H	티오모르폴리노	255-8	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₃ OS	422.9	62.02 62.49	4.62 4.53	13.05 13.25	8.36	—	1700	1630
19	Cl	H	디에틸아미노에틸아미노	113-6	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₃ O	436.0	66.38 66.13	6.28 5.97	16.26 16.07	8.04 8.15	3210 (NH)	1690	1640 1630
20	Cl	H	N-에틸-N-(디에틸아미노)- 에틸아미노	152-5	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O	422.0	65.33 65.49	5.71 5.37	16.27 16.60	8.50 8.38	—	1690	1630
21	Cl	H	에틸아미노	233-5	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₃ O	350.96	64.86 65.07	4.46 4.31	15.74 15.98	10.20 10.08	3300 (NH)	1690	1620
22	Cl	H	사이클로헥실아미노	143-5	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₃ O	419.0	68.35 68.83/2	5.78 5.49	13.53 13.39	8.18 8.48	3420 (NH)	1695	1635
23	Cl	F	N-에틸피페라진-1-일	249-51	C ₂₃ H ₂₁ ClF ₂ O	438.0	62.44 63.08	4.91 4.83	15.68 15.59	8.57 8.09	—	1700	1630
24	Cl	H	4-(1'-페닐-5'-이미다조일 -4'-온)피페리딘-1-일	289-91	C ₃₁ H ₂₇ ClN ₃ O ₂	551.1	— 67.57	— 4.94	— 15.25	— 6.43	3400 (NH)	1715 1680	1620
25	Cl	H	페닐아미노	249-51	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₃ O	412.9	69.61 68.82	4.19 4.15	13.40 13.57	8.97 8.59	3400 (NH)	1690 1678	1650
26	Cl	H	N-에틸피페라진-1-일	193-5	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O	434.0	66.32 66.43	5.50 5.54	15.98 16.14	8.11 8.38	—	1660	1615
27	Cl	H	N-부틸아미노	230-2	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₃ O	392.9	— 67.26	— 5.39	— 14.26	— 9.02	3320 (NH)	1690	1640
28	Cl	H	하이드록시에틸아미노	223-5	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₃ O ₂	380.9	62.98 63.08	4.72 4.50	14.65 14.71	9.58 9.31	3280 (NH)	1700	1630
29	Cl	H	N-프로필아미노	153-5	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₃ O	378.9	66.48 66.58	5.09 5.02	14.64 14.79	9.43 9.38	3230 (NH)	1700	1630
30	NO ₂	Cl	N-에틸피페라진-1-일	214-5	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₃ O ₃	465.0	59.31 59.43	4.68 4.55	18.00 18.08	7.85 7.63	—	1690	1630
31	NO ₂	F	"	303-6	C ₂₃ H ₂₁ FN ₃ O ₃	448.5	61.43 61.60	4.83 4.72	18.82 18.74	—	—	1690	1630
32	Cl	H	N-에틸피페라진-1-일	183-4	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O	434.0	— 66.43	— 5.57	— 16.14	— 8.17	—	1695	1630
32B	Cl	H	N-에틸-피페라진-1-일	143-7	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₇	584.1	56.55 57.57	5.16 5.13	11.44 11.99	6.15 6.08	3400 2500	1710 1690	1630
33	Cl	H	N-프로필피페라진-1-일	148-52	C ₂₅ H ₂₈ ClN ₃ O	448.0	— 67.03	— 5.85	— 15.63	— 7.91	—	1695	1630
34	Cl	H	N-(N-부틸)-피페라진-1-일	186-7	C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O	462.0	67.46 67.61	6.16 6.07	15.10 15.17	7.73 7.69	—	1697	1630
35	Cl	H	N-(이소-프로필)-피페라진-1-일	146-8	C ₂₅ H ₂₈ ClN ₃ O	448.0	66.71 67.05	5.94 5.89	15.90 15.62	7.92 8.14	—	1698	1630
36	Cl	H	N-알릴피페라진-1-일	187-8	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O	446.0	67.02 67.33	5.41 5.39	15.62 15.71	8.00 7.97	—	1695	1635
37	Cl	H	N-(클로로 프로필메틸)-피 페라진-1-일	202-4	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O	460.0	67.87 67.80	5.73 5.66	15.18 15.24	7.80 7.73	—	1695	1630

38	Cl	Cl	N-에틸-피페라진-1-일	243-5	C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O	469.4	61.75 61.54	5.11 4.95	14.35 14.95	15.03 15.14		1695	1632
39	Cl	F	N-에틸-피페라진-1-일	235-7	C ₂₁ H ₂₅ ClFN ₃ O	452.0	63.04 63.19	5.17 5.13	15.19 15.50	7.96 7.84	—	1697	1637
40	NO ₂	Cl	N-에틸-피페라진-1-일	265-7	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ O ₂	480.0	60.25 60.19	4.90 4.81	17.45 17.56	7.86 7.42	—	1697	1640
41	NO ₂	F	N-에틸-피페라진-1-일	262-4	C ₂₁ H ₂₅ FN ₃ O ₂	462.5	62.28 62.33	5.15 5.01	17.95 18.17	—	—	1693	1630
42	Cl	H	에틸아미노	234-6	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₃ O	364.8	65.36 65.85	4.72 4.66	15.03 15.37	9.56 9.74	3250 (NH)	1690	1640
43	Cl	H	N-(디메틸포스포닐-에틸)- 피페라진-1-일	261-2	C ₂₅ H ₃₇ ClN ₃ PO ₂	496.1	—	—	—	—	—	1692	1630
44	Cl	Cl	N-(n-프로필)-피페라진 -1-일	247-9	C ₂₅ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O	483.5	62.31 62.24	5.28 5.22	14.67 14.52	14.67 14.70	—	1696	1632
45	Cl	Cl	에틸아미노	235-7	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O	399.3	60.21 60.16	4.05 4.04	13.90 14.03	17.95 17.76	3280 (NH)	1700	1646
46	Cl	Cl	n-프로필아미노	227-9	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O	413.4	61.02 61.03	4.37 4.39	13.36 13.56	17.32 17.16	3240 (NH)	1695	1640

융점=261° -2°C

[실시예]

[화합물 1]

44. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-프로필-피페라진-1-일) 메틸렌-6-O 클로로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

45. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(에틸아미노) 메틸렌-6-O 클로로페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

46. 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(n-프로필아미노) 메틸렌-6-O 클로로-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

[실시예 47]

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(⁰-클로로-페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1c)(실시예 8에서 설명한 것과 유사한 방법에 의하여 제조된 화합물)(850mg), 클로로메탈-디메틸포스핀옥사이드(1.0g), 나트륨아이오다이드(1.0g)과 탄산나트륨(2.0g)을 24시간 동안 50ml의 건성 톨루엔내에서 환류하에 교반시킨다. 냉각시킨 용액을 클로로포름과 물 사이에 분배시키고 클로로포름 추출물을 분리시키어 황산마그네슘상에서 건조하고 증발시키면 고무질의 고체가 얻어진다. 이것을 실리카겔상에서 크로마토그래프 분리하고 클로로포름으로 용리시키면 고체가 얻어지며 이것을 메탄올/에틸아세테이트/에테르로부터 결정화시키면 8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐-1-일) 메틸렌-6-(0-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1^c)가 얻어진다. 융점=231-4°C.

적외선 스펙트럼(KBr 디스크) : 1700cm⁻¹에서 C=O ; 1630cm⁻¹에서 C=N.

[실시예 48]

1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

상기한 화합물은 실시예 47에서 사용된 것과 유사한 방법에 의하여 1,2-디하이드로-2-(피페라진-1-일)-메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1^c)혼합물로 부터 제조되며 ;이 화합물은 또한 실시예 8에서 설명한 것과 유사한 방법에 의하여 제조된다.

제조된 1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-페닐-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1^c) 화합물은 245° -7°C의 온도에서 녹는다.

I. R. 스펙트럼 (KBr 디스크) : 1695cm⁻¹에서 C=O ; 1630cm⁻¹에서 C=N.

[실시예 49]

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온.

상기한 화합물은 실시예 47에서 사용된 것과 유사한 방법에 의하여 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1^c)의 화합물로 부터 제조되며 이 화합물은 차례로 실시예 8에서 설명된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된다.

제조된 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-디메틸포스포닐-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0-클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(1^c)의 화합물은 245° -8℃에서 녹는다.

I. R스펙트럼(KBr 디스크) : 1700cm⁻¹에서 C=O ; 1642cm⁻¹에서 C=N.

[실시에 50]

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 클로로 페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 메탄술폰산염.

메탄술폰산(1.1g)을 건성염화메틸렌(100ml)와 메탄올(5ml)내의 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 클로로페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온(실시에 30에서 얻어진 화합물임)(4.6g)에 한 방울씩 가한다. 표면을 긁었을 때 결정이 형성될 때까지 건성 에테르를 천천히 가하고 완전한 결정화가 이루어질 때까지 에테르를 더욱 첨가한다.

담황색의 고형물을 여과시키고 그것을 에테르로 세척하고 염화메틸렌과 메탄올의 혼합액으로 재결정화 시키면 8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일) 메틸렌-6-(0 클로로페닐)1H,4H-이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 메탄술폰네이트 혼합물(5.4g)이 얻어진다.

융점=205-10℃.

제제형(製劑形)

제제형 1 : 정제

정제는 한 정당 다음과 같은 조성물로 제조된다.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일)

메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4]

벤조디아제핀-1-온.....5mg

부형제(정제제조용 적량).....100mg까지.

부형제로써 유당, 전분, 탈크, 마그네슘 스테아린산염이 있다.

제제형 2 : 캡슐

겔라틴 캡슐의 성분은 캡슐당 다음과 같은 조성물으로써 제조된다.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일)

메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4]

벤조디아제핀-1-온 타르타르산염.....5mg

부형제(젤라틴 캡슐용 적량)100mg까지.

부형제로써 탈크, 전분, 마그네슘 스테아린산염이 있다.

제제형 3 : 주사용 앰플

주사용 앰플제는 다음의 조성을 갖는 용액으로써 제조된다.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸 피페라진-1-일)

메틸렌-6-페닐-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4]

벤조디아제핀-1-온 타르타르산염.....10mg

수성용매2ml

제제형 4 : 정제

정제는 한정당 다음과 같은 조성물으로써 제조된다.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일)

메틸렌-6-(0 클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-^a][1,4]

벤조디아제핀-1-온.....5mg

부형제(정제용적량).....100mg까지.

부형제로써 유당, 전분, 탈크, 마그네슘 스테아린산염이 있다.

제제형 5 : 정제

본 정제는 한정당 다음과 같은 조성물으로써 제조된다.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸피페라진-1-일)

메틸렌-6-(0-플루오토펜)-1H, 4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]

벤조디아제핀-1-온.....5mg

부형제(정제용적량).....100mg까지.

부형제로서 유당, 전분, 탈크, 마그네슘 스테아린산염이 있다.

제제형 6 : 정제

본 정제는 한정당 다음과 같은 조성물으로써 제조된다.

8-니트로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)-메틸렌-6-(0 클로로페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]

벤조디아제핀-1-온 메탄술폰산염.....5mg

부형제(정제용적량).....100mg까지.

부형제로서 유당, 전분, 마그네슘 스테아린 산염이 있다.

제제형 7 : 정제

본 정제는 한 정당 다음과 같은 조성물으로써 제조된다.

8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)-메틸렌-6-(0 클로로 페닐)-1H, 4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]

벤조디아제핀-1-온 메탄 술폰산염.....5mg

부형제(정제용 적량).....100mg까지.

부형제로서 유당, 전분, 탈크와 마그네슘 스테아린산염이 있다.

제제형 8 : 정제

본 정제는 한 정당 다음과 같은 조성물으로써 제조된다.

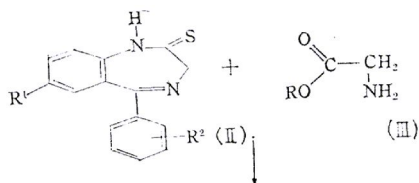
8-클로로-1,2-디하이드로-2-(N-메틸-피페라진-1-일)메틸렌-6-(0 클로로 페닐)-1H,4H-이미다조[1,2-**a**][1,4]

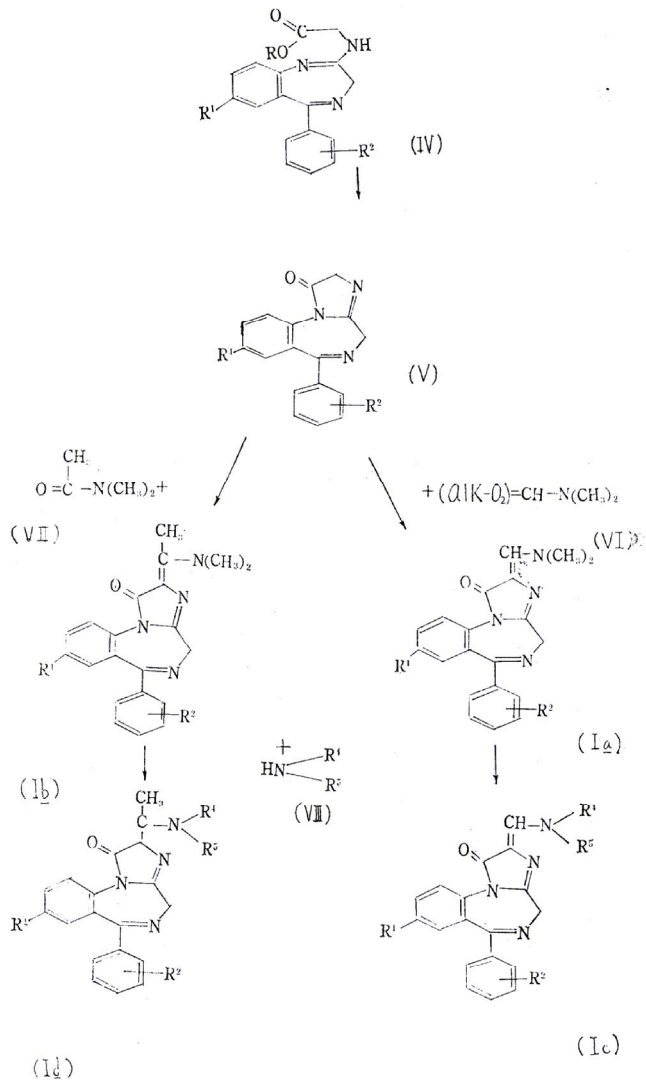
벤조디아제핀-1-온 타르 타르산염.....5mg

부형제(정제용 적량).....100mg까지.

부형제로서 유당, 전분, 탈크와 마그네슘 스테아린산염이 있다.

[반응 구조도]



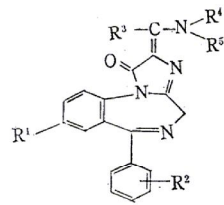


(57) 청구의 범위

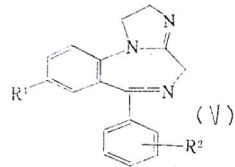
청구항 1

다음 구조식(V)화합물을 구조식(VI)인 디메틸포름 아마이드 아세트알이나 구조식(VII)인 N-디메틸-아세트 아마이드와 반응시켜 각각 구조식(Ia) 또는 (Ib)화합물을 제조한 다음 구조식(VIII)인 아민과 반응시켜 구조식(Ic) 또는 (Id)화합물을 제조하는 것을 특징으로 한 다음 구조식(I)의 1,2-디하이드로-6-페닐-1H, 4H-

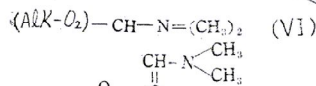
이미다조[1,2-^a][1,4] 벤조디아제핀-1-온 및 그의 염을 제조하는 방법.



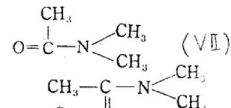
(I)



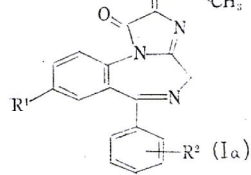
(V)



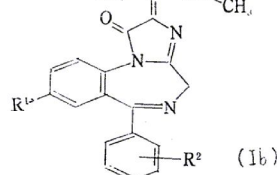
(VI)



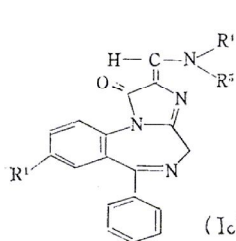
(VII)



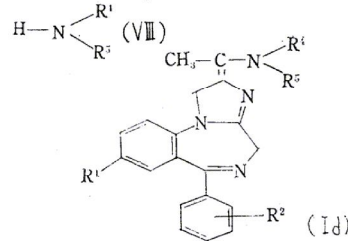
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

상기식에서, R¹은 수소, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로 메틸기이고 R²는 페닐환의 어떤 적당한 위치에 존재할 수 있는 수소, 또는 할로겐이고, R³은 수소, 또는 메틸기이고 R⁴와 R⁵는 동일하거나 다른 수소, 탄소수 1-5인 알킬, 탄소수 1-5인 하이드록시 알킬, 아미노알킬이나 알킬아미노 알킬(여기서 알킬기는 각각 1-5개의 탄소수를 가짐), 아릴기, 싸이클로 알킬기이거나, 또는 R⁴와 R⁵가 질소원자와 함께 포화된 치환 또는 비치환된 임의로 다른 이종원자를 가질 수 있는 복소환을 형성할 수 있고, 다만 구조식(VIII), (Ic) 및 (Id)에서 R⁴와 R⁵는 모두 메틸기 아니며, Alk는 탄소수 1-5개인 저급알킬기이다.