

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 243/14

(45) 공고일자 1989년04월05일
(11) 공고번호 특허1989-0000764

(21) 출원번호	특1982-0000420	(65) 공개번호	특1983-0009058
(22) 출원일자	1982년02월02일	(43) 공개일자	1983년12월17일
(30) 우선권주장	305,080 1981년09월24일 미국(US)		
(71) 출원인	에이 에이취 로빈스 캄파니 인코포레이티드 알.피.울프 미합중국 버지니아 23220 리치몬드 커밍스 드라이브 1407		
(72) 발명자	챠들러 로이 테일러 2세 미합중국 버지니아 23111 메카닉스빌 펜홀로웨이 드라이브 2715		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 박병석 (책자공보 제1534호)

(54) 페닐 치환된 피리도[1,4]벤조디아제핀 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

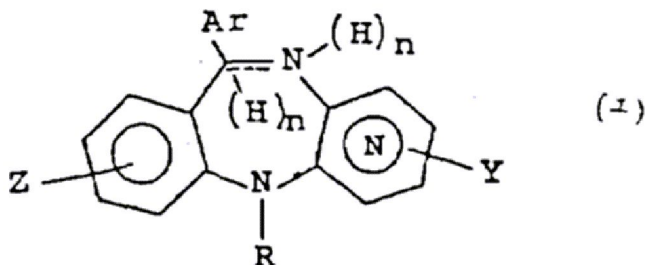
명세서

[발명의 명칭]

페닐 치환된 피리도[1,4]벤조디아제핀 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 우울증치료제로서 유용한 다음 일반식(1)의 신규 피리도[1,4]벤조디아제핀 및 이의 산부가 염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서, R은 수소, 저급알킬, $-alk^1-NR^1R^2$ 또는 $alk^1-N=CH-OC_2H_5O$ 이고, 여기에서 R^1 및 R^2 는 수소, 저급알킬 또는 $-C(=O)O-$ 저급알킬이거나, R^1 및 R^2 가 인접한 질소원자와 함께 1-프탈이미도, 1-피롤리디닐, 4-모르폴리노, 1-피페라지노 및 4-치환된 피페라진-1-일로 이루어진 그룹중에 선택된 헤테로사이클릭 잔기를 형성할 수 있으며 : Ar은 2-, 3-또는 4-피리디닐, 2-또는 3-티에닐 또는 페닐을 나타내거나, 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 1내지 3개의 동일하거나 다를 수 있는 래디칼에 의해 치환된 페닐이고 : alk^1 은 탄소수 1내지 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 나타내며 : Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이고 : Y는 수소이거나, 저급알킬, 저급알콕시 및 하이드록시 중에서 선택된 1내지 2개의 동일하거나 다를 수 있는 래디칼이며 : n은 0또는 1이고, n이 0일 경우에 점선은 이중결합이다.

본 발명은 또한 신규한 일반식(1)의 피리도[1,4]벤조디아제핀, 인체의 우울증을 치료하기 위한 약제학적 방법 및 조성물도 제공한다.

탄소상에서 페닐 래디칼로 치환되고 페닐한 사이에 존재하는 브리징 질소원자상에서 알킬 또는 아미노알킬 래디칼로 치환된 특정 디벤조디아제핀의 제조방법이 문헌[참조 : Wander .A., 영국특허 제 907,646호]에 기술되어 있다.

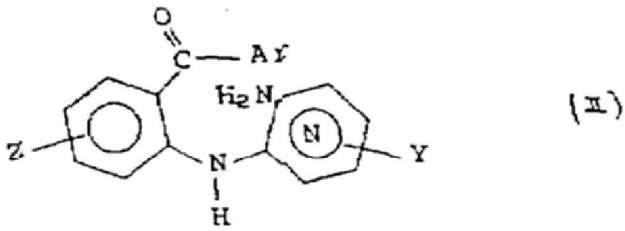
문헌[참조 : Greig, M.E., et al., J.Med. Chem. 14, No. 2, p153(1971)]에는 아나필락시스성 쇼크에 대해 유효한 것으로 언급한 상기 반대의 문헌에서 유사한 디벤조디아제핀이 기술되어 있다.

일본국 특허 제 73/43,520호(C.A.80:133501n)에는 2-아미노벤조페논과 오르니틴으로부터 예시적으로 제

조되며 진경작용을 갖는 6-페닐-2, 3, 4, 4a-테트라하이드로-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀이 기술되어 있다.

일반식(Ⅰ) 화합물은 우울증을 치료하는 항우울제로서 또는 일반식(Ⅰ)의 다른 화합물을 제조하기 위한 중간물질로서 유용하다.

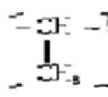
디아제핀으로 폐환시키기 전에 반응 혼합물중에 생성되며 우울증 치료제로 또한 유용한 신규 2-[(아미노-피리디닐)아미노]페닐아릴메타는 중간물질(또는 전구체) 및 이의 약학적으로 무독한 산부가 얻은 다음 일반식(Ⅱ)로 표기된다 :



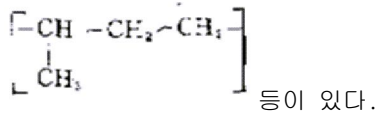
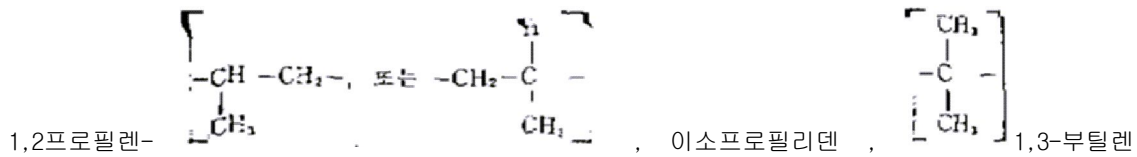
상기식에서, Ar, Z 및 Y는 상기에서 정의된 바와 같다.

명세서 및 특허청구의 범위 전반에 걸쳐 기술된 일반식에서 정의된 기호는 다음과 같은 의미를 갖는다.

용어 “alk¹” 탄소수 1내지 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 의미하며, 구체적인 예로는 메틸렌(-CH₂-),



에틸렌(-CH₂-CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 에틸리덴



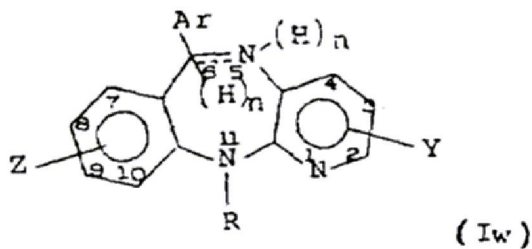
용어 “저급알킬”은 탄소수 8이하의 직쇄 및 측쇄 탄화수소 래디칼로서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급부틸, 아밀, 이소아밀, 헥실, 헵틸, 옥틸등을 예로 들수 있다.

용어 “할로겐”에는 염소, 브롬, 불소 및 요드, 바람직하게는 염소, 브롬 및 불소가 포함된다.

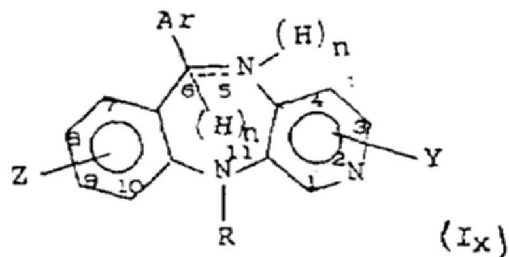
용어 “4-치환된-피페라진-1-일”은 4-위치에서 저급알킬 또는 알킬 -카보닐 차단기(이는 계속해서 비치환된 피페라진을 습득하기 위해 제거할 수 있음)에 의해 치환된 피페라진을 말한다.

약학적으로 무독한 산부가염은 온혈동물에서 생리학적으로 허용될 수 있는 모든산과 본 발명의 피리도벤조디아제핀에 의해 형성된 염을 말하며, 이러한 염은 강산 또는 약산에 형성된다. 강산의 대표적인 예로는 염산, 황산 및 인산이 있고, 약산의 대표적인 예로는 푸마르산, 말레산, 석신산, 옥살산, 사이클로헥삼산등이 있다.

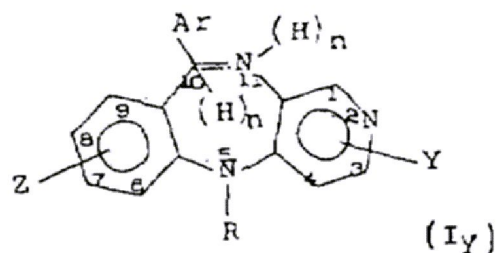
일반식(I)에 속하는 6-아릴-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 이의 5, 6-디하이드로 유도체는 다음 일반식(Iw)로 도시된다 :



일반식(I)에 속하는 6-아릴-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀 및 이의 5, 6-디하이드로 유도체는 다음 일반식(IX)의 구조를 갖는다 :

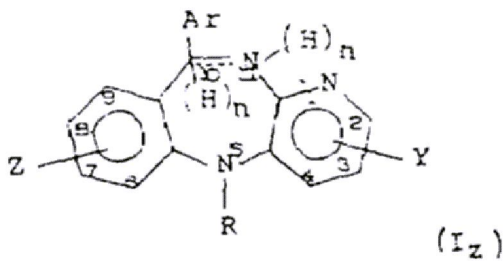


일반식(I)에 속하는 10-아릴 -5H-피리도[4, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 이의 10, 11-디하이드로 유도체는 다음 일반식(Iy)의 구조를 갖는다 :



일반식(I)에 속하는 10-아릴 -5H-피리도[3, 2-b][1, 4]벤조디아제핀 및 이의 10, 11-디하이드로 유도체

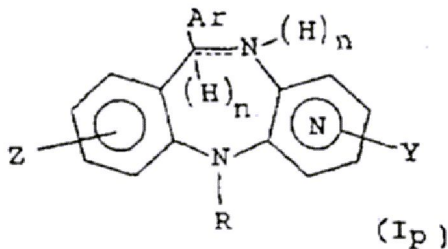
는 다음 일반식 (Iz)의 구조를 갖는다 :



상기 일반식 (Iw) 내지 (Iz)에서, 기호 R, Ar, Z 및 Y는 상기에서 정의된 바와 같다.

본 발명 화합물의 항우울 작용을 시험하기 위해, 과거에 인체의 우울증 치료용 화합물의 유효성을 입증하기 위해 사용되었던 문헌[참조 : Englehardt, E.L., et al., J. Med. Chem. 11(2) : 325(1968)]상의 방법을 사용하여 다음과 같이 수행한다 : 시험화합물 20mg/kg을 5마리의 성숙한 마우스 암컷(ICR-DUB종)에게 테트라벤아진(메탄설폰아이드염으로)의 하수 유발량(32mg/kg, 복강내)을 투여하기 30분전에 복강내 투여한다. 30분 경과후, 각 동물에서의 완전한 안검하수(하수충)의 존재여부를 검사한다. 문헌[참조 : Litchfield et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 96:99-113(1949)]에 기술된 방법에 따라, 마우스에서 테트라벤아진-유발된 우울증을 억제하는 각 시험 화합물의 ED₅₀(평균 유효투과량)을 구할 수 있다.

상술한 방법에 항우울작용을 나타내는 본 발명의 일반식 (I) 화합물 및 약학적으로 무독한 이의 산부가염을 다음 일반식 (Ip)로 나타내어진다 :



상기식에서, R은 수소, 저급알킬 또는 -alk¹-NR²이고, 여기에서 R¹ 및 R²는 수소 또는 저급알킬이거나, R¹ 및 R²가 인접한 질소원자와 함께 1-피롤리딘, 4-모르폴리닐, 1-피페라지닐 및 4-저급알킬-피페라진-1-일중에서 선택된 헤테로사이클릭 잔기를 형성할 수 있으며; Ar은 2-,3- 또는 4-피리디닐, 2- 또는 3-티에닐 또는 페닐이거나 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 1 내지 3 개의 동일하거나 다를 수 있는 래디칼에 의해 치환된 페닐이고; alk¹은 탄소수 1내지 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소이며; Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이고; Y는 수소이거나, 저급알킬, 저급알콕시 및 하이드록시중에서 선택된 1 내지 2개의 동일하거나 다를 수 있는 래디칼이며; n은 0 또는 1이고, n이 0인 경우에 점선은 이중결합이다.

ROI -alk¹-NR²이고 R¹ 및 R²는 저급알킬 또는 수소인 일반식 (Ip)의 화합물은 동물에 대한 시험에서 항히스타민성, 항콜린성 및 심장독성의 부작용의 발생빈도가 낮은 것으로 나타났다.

우울증 치료에 유용한 바람직한 피리도벤조디아제핀은 다음과 같다 :

실시예번호	활성성분(유리염기)
9	N,N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2,3-b][1,4]-벤조디아제핀-11-프로판아민
23	6-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-11H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-11-프로판아민
25	6-페닐-11H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-11-프로판아민
28	N-메틸-6-페닐-11H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-11-프로판아민
52	6-(2-클로로페닐)-N,N-디메틸-11H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-11-프로판아민

R 부위에 프탈이미도, 클로로, 카바모일 또는 이미데이트 성분을 함유하는 일반식 (I) 화합물은 우울증 치료제이기보다는 중간물질이다.

그러므로 본 발명의 목적은 항우울 작용을 갖는 신규의 6-아릴-11H-피리도 [1, 4]벤조디아제핀을 제공하는데 있다.

다른 목적은 우울증을 치료하는 방법 및 그에 대한 약학 조성물을 제공하는 것이다.

또다른 목적은 우울증 치료제인 아릴 치환된-11H-피리도[1, 4]벤조디아제핀을 제조하기 위한 신규 중간물질을 제공하는데 있으며, 이러한 중간체도 또한 항우울 작용을 갖는다.

본 발명의 기타목적 및 장점은 본 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 명백한 것이며, 그외의

사람들은 본 발명을 수행하는 최선의 방법인 하기 설명 및 첨부된 특허청구범위에서 명백하게 알 것이다.

본 발명의 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)의 신규한 피리도벤조디아제핀 및 메탄은 중간체와, 이들 화합물의 우울증 치료제로서의 용도 또는 다른 우울증 치료제를 제조하기 위한 중간체로서의 용도를 포함한다.

본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 하기 반응도식1에 도시하였다. 일반식(Ⅰ) 화합물을 제조하는 다른 방법은 반응도식 2, 3 및 4에 도시하였다.

일반식(Ⅱ)의 메탄노(반응도식 1 참조)

메탄노 중간체는 할로-아미노 피리딘과 아미노 벤조페논과의 혼합물을 화학적 이온화 질량 스펙트럼 분석이 지시하는 바와같이 피리도 벤조디아제핀으로 폐환시키기에 필요한 시간보다 단축된 시간동안 가열시켜 제조할 수 있다. 2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노페닐]메탄노를 제조하는데 필요한 반응조건은 170 내지 200℃의 온도 및 약 1 내지 1.5시간이다. 메탄노는 필요시, 냉각시키고 반응되지 않은 출발물질 및 약간의 폐환된 화합물(Ⅰa)을 용해할 수 있는 적합한 유기용매(예를들면, 메틸렌 클로라이드)를 가한후 용매와 수성염기 또는 메탄올성 수성염기 사이에 분배시키는 방법과 같은 방법으로 분리하고 세척하여, 건조시키고 용매층을 증발시킨후 적절한 용매로부터 재결정시켜 주생성물로서 분리시킬 수 있다.

일반식(Ⅰa) 및 (Ⅰa-1)의 비치환된 피리도 벤조디아제핀(R=수소), (반응도식 1 참조)

정제한 화합물(Ⅱ) 또는 조 화합물(Ⅱ)은 반응 화합물로부터 통상의 방법으로, 예를들면 딘-스타크 트랩 장치를 사용하여 환류하에 물을 제거하면서 비양자성 용매내에서 더 가열하여 일반식(Ⅰa) 화합물로 폐환시킬 수 있다. 그러나, 중간단계에서 가열을 중단할 필요가 없으며, 일반적으로, 일반식(Ⅰa) 화합물로 폐환되는 장시간 동안, 원래의 반응 화합물(Ⅲ+Ⅳ)을 계속 가열해 주어야한다. 폐환단계에 있어서, 다른 방법을 사용하는 경우, 온도와 반응시간의 관계는 사용된 반응물에 따라 어느정도 변경되며 화학적 이온화 질량 스펙트럼이 지시하는 바와같이 목적하는 생성물이 생성될때까지 충분한 시간동안 가열하는 것만이 필요하다. 비치환된 피리도 벤조디아제핀은 메틸렌 클로라이드와 염기 수용액 사이에 분배하여 정제하고, 세척하여 용매층을 건조시킨 후 증발시키고 아세톤-벤젠과 같은 적절한 용매계에서 크로마토그래피한다. 상응하는 디하이드로디아제핀은 나트륨 보로시아노히드린으로 환원시켜 제조할 수 있다.

일반식 (Ⅰb) 및 Ⅰb-1의 치환된 피리도 벤조디아제핀.(R=저급알킬), 도표 1 참조

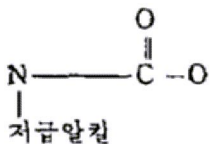
R이 수소인 일반식 (Ⅰa 또는 Ⅰa-1)의 화합물들은 알킬아미노화하거나 1차로 수소화나트륨과 반응시킨 다음 할로-alk¹Q(여기에서, alk¹은 상기 정의한 바와같고 Q는 반응도식 1에서 정의한 바와같다)의 적절한 시약과 반응시켜 알킬아미노화를 유도하는 래디칼을 도입시킨다. 적절한 용매(예를들면, 디메틸포름아미드)에 현탁시킨 상기 화합물을 동일한 용매중의 수소화나트륨의 교반 현탁액에 가한다. 할로-alk¹-Q시약(알킬 아미노화제 또는 알킬 아미노화 유도시약)을 실온에서 가하고, 박층 크로마토그래피로 확인하여 반응이 완결될때까지 반응 혼합물을 교반한다. 다음에는, 물에 가하여 반응되지 않은 수소화나트륨을 분해시키고 생성물을 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매로 추출한 후 용매층을 산수용액으로 추출하고 수층을 중화시켜 메틸렌 클로라이드로부터 재추출한 후 증발시키고 바람직하게는 푸말레이트, 염산염, 옥살레이트, 말리에이트등과 같은 산부가염으로서 침전시킨다. 수득된 산부가염을 정제하고 염을 염기수용액과 적절한 용매(예, 메틸렌 클로라이드)사이에 분배시키고 메틸렌 클로라이드층을 증발시켜 유리염기를 재생시킬 수 있다. 상응하는 디하이드로디아제핀은 나트륨 보로시아노히드린으로 환원시켜 제조할 수 있다. 이와는 달리, Q가 할로인 일반식(Ⅰb)의 화합물은 반응도식 2에 도시된 바와같이 적절한 디알킬아민과 반응시켜 Q가 N-(저급알킬)₂인 화합물로 전환시킬 수 있다.

R¹ 및 R²가 둘다 수소인 일반식(Ⅰc)인 일급아민은 반응도식1에서 보는 바와같이, alk¹-W-(1-프탈이미도) 유도체를 문헌(Org.Syn.Col.I.Vol.III, 151 내지 153페이지 참조)의 방법을 사용하여 히드라진 하이드레이트와 반응시켜 제조할 수 있다. 2 내지 3시간 환류시키고 산수용액을 가한 후 혼합물을 여과한다. 일급-alk¹-아민을 이소프로필 알콜과 같은 적절한 용매로부터 분리한다. 분리단계에서는 염산염 및 염산염 수화물이 바람직한 염이다. 상응하는 디하이드로디아제핀은 나트륨 보로시아노히드린으로 환원시켜 수득할 수 있다.

일반식(Ⅰe)의 alk¹-W-모노알킬아민(R¹=메틸, R²=수소)은 반응도식 1에서 보는 바와같이 일급-alk¹-NK₂유도체(Ⅰc) 또는 (Ⅰc-1)를 메탄이미드산 에스테르(Ⅰ-d)를 생성시키기에 충분한 시간동안 환류트리에틸 오르토포르메이트와 반응시킨 다음 수소화붕소나트륨으로 반응시켜 제조할 수 있다. 반응되지 않은 수소화붕소나트륨을 물로 분해시키고 생성물을 에틸아세테이트와 같은 적절한 용매로 추출하여 컬럼 크로마토그래피하고 염기성 용매로 분별시켜 정제할 수 있다. 분리단계에서는 염산염이 바람직하다. 이 방법은 실시예 27 및 28에 더욱 상세히 설명되어 있다. 상응하는 디하이드로벤조디아제핀은 나트륨-보로시아노히드린으로 환원시켜 제조할 수 있다.

alk¹-W-모노메틸아민은 또한, 일급아민을 실시예 29에서와 같이 에틸클로로포르메이트와 반응시킨후, 반응도식 3에서와 같이 수소화 알루미늄 리튬으로 환원시켜 제조할 수 있다.

-alk¹-W-모노저급알킬 아민 래디칼을 도입하는 더욱 일반적인 다른 방법은 래디칼, -alk¹-

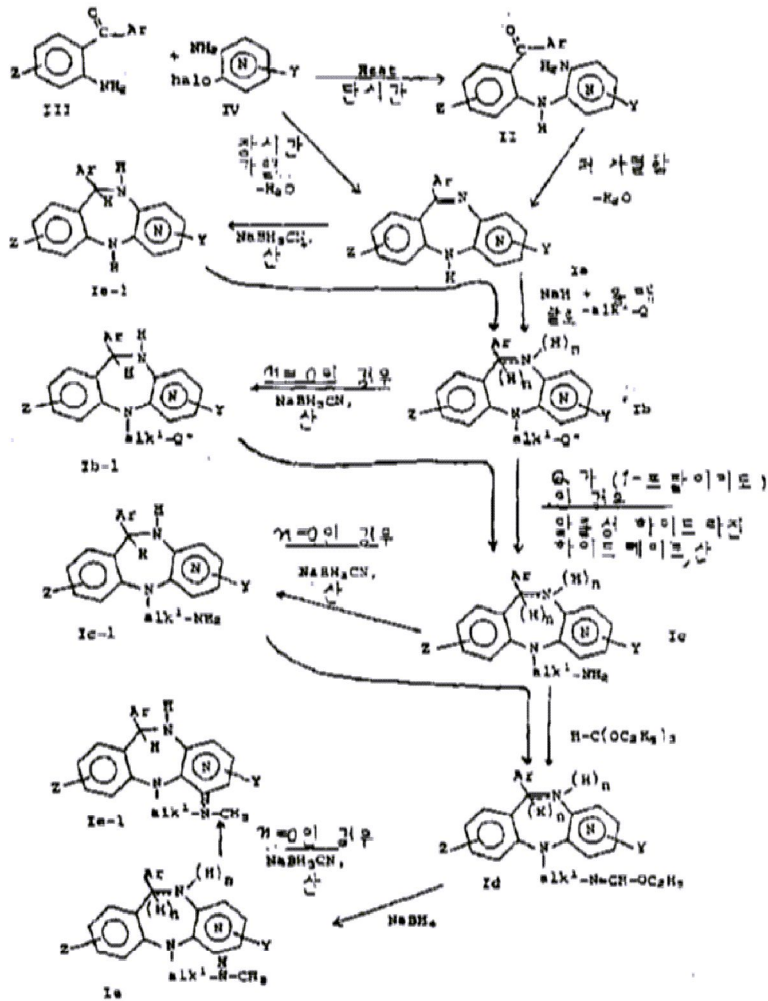


-저급알킬에 의한 방법이다. 모든 일반식 (Ⅰa), (Ⅰa-1), (Ⅰb), (Ⅰb-1), (Ⅰb-2),

(Ib-3), (Ib-4), (Ic), (Ic-1), (Ic-2), (Id), (Ie) 및 (Ie-1) 은 일반식(I) 에 포함된다.

-NR¹R² 잔기가 비치환된 1-피페라지닐인 일반식(I) 화합물은 -NR¹R²가 4위치에서 알킬카보닐(예를들면 t-부톡시카보닐)로 치환된 피페라지노인 일반식(I) 화합물을 가수분해시켜 제조할 수 있다.

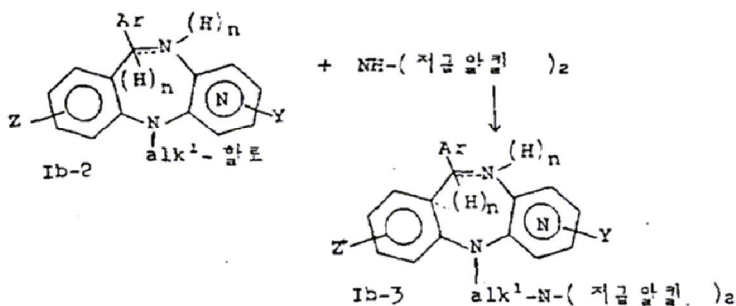
[반응도식 1]



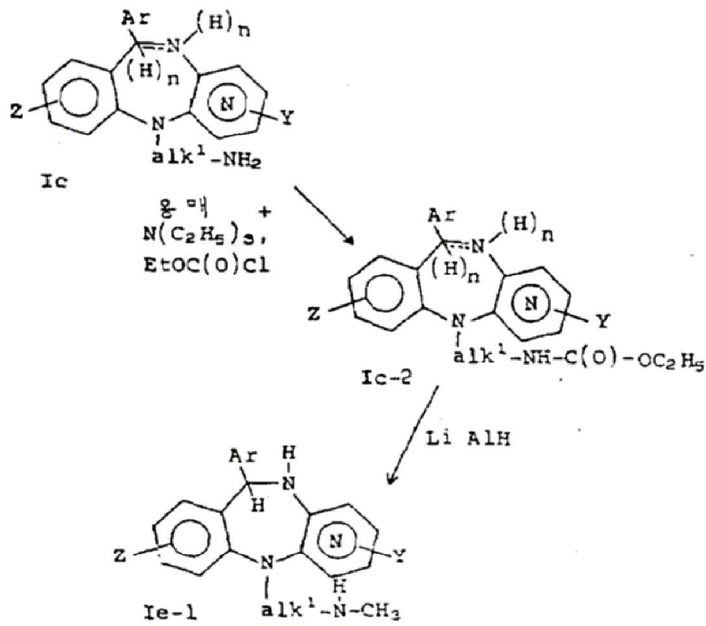
Q는 -N-(저급알킬)₂, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-치환된-피페라진-1-일, 4-모르폴리노, 1-프탈이미

도, -저급알킬, -저급알킬 또는 할로임.

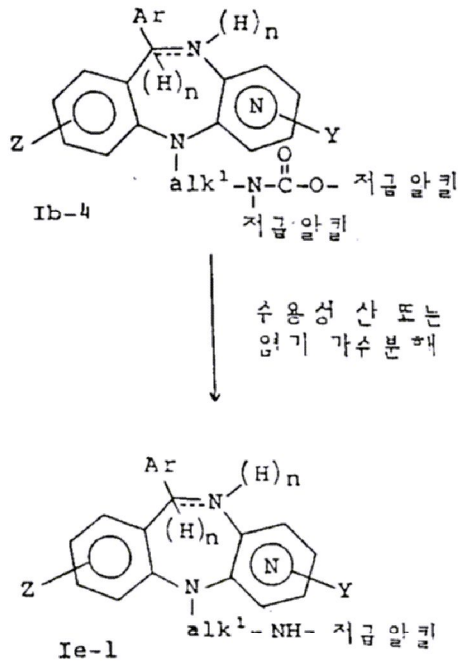
[반응도식 2]



[반응도식 3]



[반응도식 4]



페닐 치환된- 피리도 [1, 4]벤조디아제핀 제조시의 중간체로 사용되는 신규[(아미노-피리디닐)아미노페닐 아릴]메타논의 제법은 다음 중간체 1 내지 16에서 더욱 상세히 설명하였다. 중간물질의 구조는 표1에 기재하였다.

메타논 중간체의 구조

중간체 1

[2-[3-아미노-2-피리디닐]-아미노]페닐]페닐메타논

39.4g(0.02몰)의 2-아미노-벤조페논 및 28.3g(0.22몰)의 3-아미노-2-클로로-피리딘의 교반 혼합물을 질소 대기하에서 1.5시간 동안 180℃로 가열한다. 혼합물을 다소 냉각시키고 200ml의 메틸렌 클로라이드를 서서히 가한다. 3시간 교반하고 실온에서 밤새 방치한후 40.1g의 고체를 여과 분리하고 메탄올 이소프로필 에테르로 2회 재결정시켜 융점이 187 내지 190℃인 염산염과 4.3g을 수득한다. 상기 고체를 물-메탄올 혼합물에 용해시키고 3N 수산화 나트륨으로 염기성으로 만들고 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 잔사를 이소프로필 에테르(목탄)로 재결정시켜 융점이 91내지 93℃인 생성물 2.1g을 수득한다. 실온/0.02mmHg에서 밤새 건조시킨후에 분석한다.

원소분석 : $C_{18}H_{15}N_3O$

계산치 : C ; 74.72, H ; 5.23, N ; 14.52

실측치 : C ; 74.94, H ; 5.23, N ; 14.69

중간체 2

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)-아미노]-4-클로로페닐]페닐메탄논

23.2g(0.1몰)의 2-아미노-4'-클로로벤조페논 및 14.2g(0.11몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘의 교반 혼합물을 질소 대기하에서 2.5시간 동안 180℃로 가열한다. 혼합물을 실온에서 냉각시켜 고화시키고 주걱으로 분쇄한다. 상기 고체를 100ml의 메틸렌 클로라이드에 현탁시키고 여과하여 모은다. 여과 케이크를 물-메탄올의 혼합물에 용해시키고 3N 수산화나트륨 용액으로 염기성으로 만든 다음 메틸렌 클로라이드로 2회 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 결정화된 잔사를 이소프로필에테르로 연마하고 여과하여 고체(16.7g)를 모은다. 시료 3g을 이소프로필에테르로 재결정시켜 1.6g의 생성물(융점 : 153 내지 155℃)을 수득한다.

원소분석 : $C_{18}H_{14}ClN_3O$

계산치 : C ; 66.77, H ; 4.36, N ; 12.98

실측치 : C ; 67.06, H ; 4.36, N ; 13.17

중간체 3

[2-[(3-아미노-2-(피리디닐)아미노)페닐](4-메틸페닐)-메탄논

20.0g(0.095몰)의 2-아미노-4'-메틸벤조페논 및 13.95g(0.104몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘(96%)의 교반 혼합물을 2.0시간 동안 질소 대기하에 180℃에서 가열한다. 혼합물을 냉각시켜 유리상의 고체를 수득하고 분쇄하여 메틸렌 클로라이드로 연마한 다음 밤새 교반한다. 고체를 여과하여 모으고 온 메탄올에 용해시킨다. 용액을 3N 수산화나트륨으로 염기성화하고 500ml의 물로 희석하여 250ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 정치시 결정화된 잔사를 벤젠-이소옥탄으로 2회 재결정시켜 4.2g의 생성물(융점 : 126 내지 127.5℃)을 수득한다.

원소분석 : $C_{19}H_{17}N_3O$

계산치 : C ; 75.23, H ; 5.26, N ; 13.85

실측치 : C ; 75.81, H ; 5.69, N ; 13.96

중간체 4

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-클로로페닐]-2(2-클로로페닐)메탄논

20.0g(0.156몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘 및 37.3g(0.14몰)의 2-아미노-2',5-디클로로벤조페논의 교반 혼합물을 질소 대기하에 190℃에서 5.5시간 동안 가열한다. 실리카겔상에서 박층 크로마토그래피(5% 메탄올-벤젠) 한 결과 실제로 반응이 일어나지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 190℃에서 밤새 교반하고 다소 냉각시켜 100ml의 메틸렌 클로라이드를 주의하며 가한다. 현탁액을 2시간 동안 교반하고 검은 색의 고체가 형성되면 이를 여과 분리한다. 고체를 500ml의 메틸렌 클로라이드에 현탁시키고 300ml의 물은 수산화나트륨을 가한다. 유화액이 형성되고 층이 분리되도록 하여 혼합물을 여과한다. 메틸렌 클로라이드층을 매회 250ml씩의 물로 2회 추출하여 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시켜 감압하에 증발시킨다. 잔사를 벤젠에 용해시키고 300g의 플로리실 칼럼에 통과시켜 여과하여 Rf치가 낮은 물질을 제거한다. 모든 확분을 합하고 감압하에 증발시킨다. 박층 크로마토그래피는 Rf치가 낮은 반점을 갖는 2개의 주요성분이 존재함을 나타낸다. 잔사를 벤젠에 용해시키고 벤젠내에서 충전된 600g의 플로리실 칼럼상에서 크로마토그래피한다. Rf치가 높은 물질을 1% 아세톤-벤젠으로 용출시킨다. 증발시킨 후, 잔사를 벤젠으로 연마하고 벤젠-이소옥탄으로 재결정하여 2.7g의 생성물을 수득한다. 융점 : 162 내지 164℃

원소분석 : $C_{18}H_{13}Cl_2N_3O$

계산치 : C ; 60.35, H ; 3.66, N ; 11.73

실측치 : C ; 60.67, H ; 3.67, N ; 11.77

중간체 5a 내지 5u

중간체 3의 제조방법에 따라 2-아미노-4'-메틸벤조페논 대신에 등몰량의 하기의 벤조페논, 즉 2-아미노-4'-에틸벤조페논, 2-아미노-4'-이소프로필벤조페논, 2-아미노-4'-브로모벤조페논, 2-아미노-3'-플루오로벤조페논, 2-아미노-4'-에톡시벤조페논, 2-아미노-4'-니트로벤조페논, 2-아미노-4'-트리플루오로메틸벤조페논, 2-아미노-3'-메틸벤조페논, 2-아미노-3'-에틸벤조페논, 2-아미노-3'-메톡시벤조페논, 2-아미노-3'-에톡시벤조페논, 2-아미노-2'-니트로벤조페논, 2-아미노-3'-트리플루오로메틸벤조페논, 2-아미노-2'-에틸벤조페논, 2-아미노-2'-에톡시벤조페논, 2-아미노-2', 4'-디클로로벤조페논, 2-아미노-3', 4', 5'-트리메톡시벤조페논, 2-아미노-2'-플루오로벤조페논, 2-아미노-2'-클로로벤조페논 및 2-아미노-4'-브로모벤조페논을 사용하여 다음 화합물을 수득한다.

a) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-에틸페닐)메탄논.

b) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-이소프로필페닐)메탄논.

c) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-브로모페닐)메탄논.

- d) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-플루오로페닐)메타논.
- e) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-에톡시페닐)메타논.
- f) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-니트로페닐)메타논.
- g) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-트리플루오로메틸페닐) 메타논.
- h) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-메틸페닐)메타논.
- i) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-에틸페닐)메타논.
- j) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-메톡시페닐)메타논.
- k) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-에톡시페닐)메타논.
- l) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-니트로페닐)메타논.
- m) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-트리플루오로메틸페닐)메타논.
- n) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-메틸페닐)메타논.
- o) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-에틸페닐)메타논.
- p) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-메톡시페닐)메타논.
- q) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2,4-디클로로페닐)메타논.
- r) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논.
- s) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-플루오로페닐)메타논.
- t) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-클로로페닐)메타논.
- u) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-브로모페닐)메타논.

중간체 6a 내지 6o

중간체 2의 제조방법에 따라, 2-아미노-4-클로로벤조페논 대신에 등몰량의 하기 벤조페논 즉, 2-아미노-5-클로로벤조페논, 2-아미노-6-클로로벤조페논, 2-아미노-4-플루오로벤조페논, 2-아미노-4-브로모벤조페논, 2-아미노-4-트리플루오로벤조페논, 2-아미노-4-메틸벤조페논, 2-아미노-5-메틸벤조페논, 2-아미노-6-메틸벤조페논, 2-아미노-4-에틸벤조페논, 2-아미노-4-메톡시벤조페논, 2-아미노-4-에톡시벤조페논, 2-아미노-4-니트로벤조페논, 2-아미노-5-니트로벤조페논, 2-아미노-3-메틸벤조페논 및 2-아미노-3-클로로벤조페논을 사용하여 다음 화합물을 수득한다 :

- a) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-클로로페닐]페닐메타논.
- b) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-6-클로로페닐]페닐메타논.
- c) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-플루오로페닐]페닐메타논.
- d) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-브로모페닐]페닐메타논.
- e) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-트리플루오로메틸]페닐]페닐메타논.
- f) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-메틸페닐]페닐메타논.
- g) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-메틸페닐]페닐메타논.
- h) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-6-메틸페닐]페닐메타논.
- i) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-에틸페닐]페닐메타논.
- j) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-메톡시페닐]페닐메타논.
- k) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-에톡시페닐]페닐메타논.
- l) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-니트로페닐]페닐메타논.
- m) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-니트로페닐]페닐메타논.
- n) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-3-메틸페닐]페닐메타논.
- o) [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-3-클로로페닐]페닐메타논.

중간체 7a 내지 7c

중간체 1의 제조방법에 따라, 3-아미노-2-클로로피리딘 대신에, 등몰량의 4-아미노-3-클로로피리딘, 3-아미노-4-클로로피리딘 및 2-아미노-3-클로로피리딘을 사용하여 각각 다음 화합물을 수득한다 :

- a) [2-[(4-아미노-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메타논.
- b) [2-[(3-아미노-4-피리디닐)아미노]페닐]페닐메타논 및.
- c) [2-[(2-아미노-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메타논.

중간체 8

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](3-클로로페닐)메타논

35g(0.152몰)의 2-아미노-3'-클로로벤조페논 및 23.4g(0.182몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘의 교반 혼합물을 2시간 동안 180℃로 가열한다. 상기의 열 용융물을 110℃까지 냉각시키고 세차게 교반하면서 100ml의 열 톨루엔을 적가한다. 혼합물을 교반하면서 30℃로 냉각시키고 50ml의 메틸렌 클로라이드를 가한다. 30분간 더 교반한 후 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 0.5시간동안 교반시키면서 메틸렌 클로라이드에 현탁시킨후, 메틸렌 클로라이드를 여과하여 분리한다. 생성물(25.4g)이 함유된 여과 케이크를 열 메탄올(총량 150ml)에 부분적으로 용해시키고 50% 수산화나트륨용액을 가하여 혼합물을 염기성으로 만든다. 빙수를 가하고 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출하여 메틸렌 클로라이드 추출물을 물로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 이소프로필알콜에 용해시키고 활성탄과 함께 비등시킨다. 혼합물을 여과하고 용량을 감소시켜 1차 생성물 결정 16g(33%)을 수득한다. 결정물의 일부를 이소프로필 알콜로 재결정시켜 암적색 고체를 수득한다. 융점 : 119 내지 120℃

원소분석 :

계산치 : C ; 66.77, H ; 4.36, N ; 12.98

실측치 : C ; 66.78, H ; 4.42, N ; 12.94

중간체 9

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](4-플루오로페닐)메타논

35g(0.163몰)의 2-아미노-4'-플루오로벤조페논 및 27g(0.21몰)의 3-아미노-2-클로로-피리딘의 교반 혼합물을 2.5시간동안 175 내지 180℃에서 가열한다. 혼합물을 110℃까지 냉각한후 100ml의 뜨거운 톨루엔을 가한다. 50℃까지 냉각시킨후 50ml의 메틸렌 클로라이드를 가한다. 용매층을 경사시키고 남은 검은색 고체피를 뜨거운 메탄올에 용매한다. 용액을 절반으로 농축시키고 실온에서 밤새 방치시킨다.

혼합물을 여과하고 여과 케이크를 메틸렌 클로라이드로 현탁시켜 2회 세척한다. 생성된 조 고체물질의 중량은 22.5g이다. 고체를 메탄올에 용해시키고 50% 수산화나트륨 수용액으로 염기성으로 만든다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하여 추출물을 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 이소프로필 알콜로 2회 재결정시키고 활성탄과 함께 비등시켜 탈색시키면 적색-옐로우색 고체 14g (28%)이 수득된다. 융점 : 121.5 내지 122.5℃

원소분석 : C₁₈H₁₄N₃OF

계산치 : C ; 70.35, H ; 4.59, N ; 13.67

실측치 : C ; 70.23, H ; 4.59, N ; 13.64

중간체 10

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](2-티에닐)메타논

중간체9의 방법에 따라, (2-아미노페닐)(2-티에닐)메타논(Steinkopf & Gunther, Ann. 522, 28-34(1936)의 방법에 따라 제조)을 3-아미노-2-클로로피리딘과 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

중간체 11

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](3-티에닐)메타논

중간체 9의 방법에 따라, (2-아미노페닐)(3-티에닐)메타논을 3-아미노-2-클로로피리딘과 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

중간체 12

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노] 페닐](2-피리디닐)메타논

(2-아미노페닐)(2-피리디닐)메타논 (Schofield, K., J. Chem. Soc. 1949, 2408-12의 방법에 따라 제조)을 3-아미노-2-클로로피리딘과 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

중간체 13

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](3-피리디닐)메타논

문헌[참조 : Abramovitch R.A. & Tertzakian, G., Tetrahedron Letters, 1936, 1511-15 and Abramovitch, R.A. et al., Can. J. Chem. 43(4), 725-31(1965)]에 기술된 방법에 따라 제조된 (2-아미노페닐)(3-피리디닐)메타논을 3-아미노-2-클로로피리딘과 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

중간체 14

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](4-피리디닐)메타논

문헌[참조 : Nann, A.J. and Schofield K.J. Chem. Soc. 1952, 580-9]에 기술된 방법에 따라 제조된 (2-아미노페닐)(4-피리디닐)메타논을 3-아미노-2-클로로피리딘과 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

중간체 15a 내지 15g

중간체 1의 제조방법에 따라, 3-아미노-2-클로로피리딘 대신에 등몰량의 3-아미노-2-클로로-4-메틸피리딘, 3-아미노-2-클로로-5-메틸피리딘, 3-아미노-2-클로로-6-메틸피리딘, 3-아미노-2-클로로-5,6-디메틸

피리딘, 3-아미노-2-클로로-6-메톡시피리딘, 3-아미노-4-클로로-2-메틸피리딘, 및 3-아미노-2-클로로-5-메톡시피리딘을 사용하여 다음 화합물을 수득한다 :

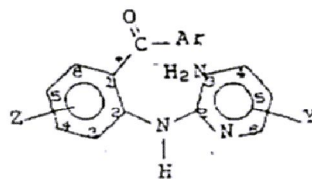
- [2-[(3-아미노-4-메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(3-아미노-5-메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(3-아미노-6-메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(3-아미노-5,6-디메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(3-아미노-6-메톡시-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(3-아미노-2-메틸-4-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄, 및
- [2-[(3-아미노-5-메톡시-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.

중간체 16a 내지 16f

중간체 1의 제조방법에 따라, 3-아미노-2-클로로피리딘 대신에 등몰량의 2-아미노-3-클로로-5-메틸피리딘, 2-아미노-3-클로로-4,6-디메틸피리딘, 2-아미노-3-클로로-5-에틸피리딘, 4-아미노-3-클로로-5-메틸피리딘, 4-아미노-3-클로로-2,6-디메틸피리딘 및 4-아미노-3-클로로-2-메틸피리딘을 사용하여 다음 화합물을 수득한다 :

- [2-[(2-아미노-5-메틸-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(2-아미노-4,6-디메틸-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(2-아미노-5-에틸-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(4-아미노-5-메틸-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.
- [2-[(4-아미노-6-메틸-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄, 및
- [2-[(4-아미노-2-메틸-3-피리디닐)아미노]페닐]페닐메탄.

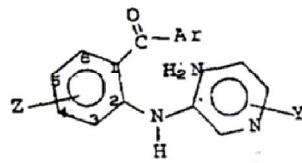
[표 1]



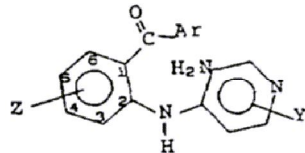
중간체	Ar	Y	Z
1	C ₆ H ₅ -	H	H
2	C ₆ H ₅ -	H	4-Cl
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H
4	2-Cl-C ₆ H ₄ -	H	5-Cl
5	a) 4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ -	H	H
	b) 4-i-C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ -	H	H
	c) 4-Br-C ₆ H ₄ -	H	H
	d) 3-F-C ₆ H ₄ -	H	H
	e) 4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ -	H	H
	f) 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	H	H
	g) 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H

	h) $3-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	i) $3-\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	j) $3-\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	k) $3-\text{OC}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	l) $2-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	m) $3-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	n) $2-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	o) $2-\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	p) $2-\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	q) $2,4-\text{Cl}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	H	H
	r) $3,4,5-(\text{OCH}_3)_3-\text{C}_6\text{H}_2-$	H	H
	s) $2-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	t) $2-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
	u) $2-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
6	a) C_6H_5-	H	5-Cl
	b) C_6H_5-	H	6-Cl
	c) C_6H_5-	H	4-F
	d) C_6H_5-	H	4-Br
	e) C_6H_5-	H	4-CF ₃
	f) C_6H_5-	H	4-Me
	g) C_6H_5-	H	5-Me
	h) C_6H_5-	H	6-CH ₃
	i) C_6H_5-	H	4-C ₂ H ₅
	j) C_6H_5-	H	4-OCH ₃
	k) C_6H_5-	H	4-OC ₂ H ₅
	l) C_6H_5-	H	4-NO ₂
	m) C_6H_5-	H	5-NO ₂
	n) C_6H_5-	H	3-CH ₃
	o) C_6H_5-	H	3-Cl
8	$3-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
9	$4-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	H
10	2-타에닐	H	H
11	3-타에닐	H	H
12	2-피리디닐	H	H
13	3-피리디닐	H	H
14	4-피리디닐	H	H
15a	C_6H_5-	4-CH ₃	H
15b	C_6H_5-	5-CH ₃	H

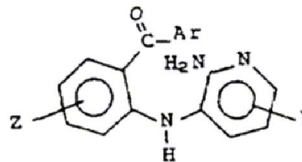
15c	C ₆ H ₅ -	6-CH ₃ -	H
15d	C ₆ H ₅ -	5,6-(CH ₃) ₂	H
15e	C ₆ H ₅ -	6-OCH ₃	H
15g	C ₆ H ₅ -	5-OCH ₃	H



7a	C ₆ H ₅ -	H	H
16d	C ₆ H ₅ -	5-CH ₃	H
e	C ₆ H ₅ -	6-CH ₃	H
f	C ₆ H ₅ -	2-CH ₃	H



7b	C ₆ H ₅ -	H	H
15f	C ₆ H ₅ -	2-CH ₃	H



7c	C ₆ H ₅ -	H	H
16a	C ₆ H ₅ -	5-CH ₃	H
b	C ₆ H ₅ -	4,6(CH ₃) ₂	H
c	C ₆ H ₅ -	5-C ₂ H ₅	H

본 발명의 신규한 페닐-치환된 피리도-[1, 4]벤조디아제핀 화합물의 제조방법은 하기 실시예로 더욱 상세히 설명한다. 실시예에서 제조된 화합물의 구조는 표2에 기재하였다. 그러나 발명의 범위는 이들 실시예로 제한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

6-페닐-11H-피리도-[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

19.7g(0.1몰)의 2-아미노 벤조페논 및 15.0g(0.12몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘의 혼합물을 질소 대기 하에 190℃에서 1.75시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 3N 수산화나트륨 수용액 및 메틸렌 클로라이드 사이에 분배시킨다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 물로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 32.7g의 잔사를 벤젠에 용해시키고 벤젠 및 1 내지 2%의 아세톤-벤젠혼합물로 용출시키면서 벤젠내에서 충전된 플로리실 칼럼상에서 크로마토그래피시킨다. 증발시킨후, 고체를 벤젠으로 결정화시키면서 7.3g의 생성물이 수득된다. 융점 : 106 내지 108℃.

원소분석 : C₁₈H₁₃N₃

계산치 : C ; 79.68, H ; 4.83, N ; 15.49

실측치 : C ; 79.70, H ; 4.81, N ; 15.42

[실시예 2]

8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

15.0g(0.0647몰)의 2-아미노-5-클로로 벤조페논 및 9.1g(0.068몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘의 혼합물을 0.75시간 동안 질소대기하에, 200℃에서 가열시킨다(오일욕내에서). 혼합물을 냉각시키고 메틸렌클로라이드를 가한다. 혼합물을 1시간동안 교반한후 밤새 방치시킨다. 8.7g의 갈색고체 침전물을 여과하여 분리하고 여액을 감압하에 증발시킨다. 잔사를 갈색고체와 합하고 수산화나트륨 수용액과 메틸렌클로라이드 사이 분배시키고, 결정화 용매로 에탄올을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에서와 같이 조생성물을 분리한다. 에탄올부터 재결정시키고 82℃/0.1mmHg에서 밤새 건조시키면 3.0g이 생성물이 수득된다. 융점 : 156.5 내지 158.5℃

원소분석 : C₁₈H₁₂ClN₃

계산치 : C ; 70.71, H ; 3.96, N ; 13.74

실측치 : C ; 70.24, H ; 4.01, N ; 13.76

[실시예 3]

9-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

200ml의 톨루엔중의 6.6g(0.02몰)의 [2-[(3-아미노-2-피리딜)아미노]-4-클로로페닐]-(페닐)메타논(중간체2)의 현탁액을 질소대기하에 밤새 환류 가열시킨다.

반응혼합물을 열시 여과하고 여액을 다시 환류 온도에서 가열한다. 실온에서 냉각하여 형성된 침전물을 여과하여 분리하고 벤젠으로부터 재결정하여 97 내지 98℃/ 0.1mmHg에서 4시간 동안 실온/0.1mmHg에서 밤새 건조하면 3.7g의 생성물이 수득된다. (융점: 250.5 내지 252℃). 탄소 원소분석치가 높으므로 생성물을 139℃에서 8시간 동안 재건조시킨다(건조 피스톨중의 크실렌). 탄소분석치가 여전히 높지만, 양자 핵자기공명 스펙트럼 및 질량 스펙트럼은 제안된 구조와 일치한다.

원소분석 : $C_{16}H_{12}ClN_3$

계산치 : C ; 70.71, H ; 3.96, N ; 13.74

실측치 : C ; 71.46, H ; 4.06, N ; 13.46

[실시예 4]

8-클로로-6-(2-클로로페닐)-5,6-디하이드로-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

중간체 4의 제조에서 플로리실 칼륨을 10 내지 15%의 아세톤이 들어있는 벤젠 및 5 내지 25%의 메탄올이 들어있는 벤젠으로 더 용출시켜 본 실시예의 표제생성물 6.4g과 5.7g을 각각 함유하는 획분 2개를 수득하는데, 2번째 획분은 불순물이 많이 포함되어 있다. 6.4g의 획분을 벤젠-이소옥탄으로 재결정시켜 3.7g의 고체[융점: 203 내지 206℃(분해)]를 수득하고, 이를 화학이온화 질량 스펙트럼 분석, 1H 및 ^{13}C NMR로 동정하여 8-클로로-6-(2-클로로페닐)-5,6-디하이드로-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀임을 확인한다.

[실시예 5]

6-(4-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

23.2g(0.10몰)의 2-아미노-4'-클로로벤조페논 및 14.7g(0.11몰)의 3-아미노-2-클로로-피리딘(96%)의 혼합물을 질소 대기하에 1.5시간동안 180℃로 가열시킨다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 메틸렌클로라이드를 가한다. 30분간 교반한후 고체를 여과하여 분리하고 190도 열 에탄올로 연마한다. 잔류 불용물질을 여과하여 모으고 벤젠-이소옥탄으로부터 재결정시키면 2.7g의 생성물(융점 :203 내지 204.5℃)이 수득된다. 97 내지 98℃/0.1mmHg에서 밤새 건조시킨후 분석한다.

원소분석 : $C_{18}H_{12}ClN_3$

계산치 : C ; 70.71, H ; 3.96, N ; 13.74

실측치 : C ; 70.76, H ; 3.92, N ; 13.95

[실시예 6]

6-(4-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

100ml의 무수톨루엔중의 3.6g(0.012몰)의 [2-[(3-아미노-2-피리딜)아미노]페닐](4-메틸페닐) 메타논의 용액을 촉매량의 파라 톨루엔 설펡산으로 처리하고 딘-스타크트랩(Dean-Stark Trap)으로 물을 분리해내면서 밤새 환류시킨다. 반응 혼합물을 열시 여과한다. 여액을 실온까지 냉각시킴에 따라 생성물이 침전되며, 이를 여과하여 모은다. 용매를 증발시킨후 고체 2.5g[융점 203.5 내지 205° (분해)]이 수득된다.

원소분석 : $C_{19}H_{15}N_3$

계산치 : C ; 79.98, H ; 5.30, N ; 14.73

실측치 : C ; 79.95, H ; 5.27, N ; 14.76

[실시예 7]

6-(4-메톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

20g(0.088몰)의 2-아미노-4'-메톡시벤조페논 및 13.0g(0.097몰)의 3-아미노-2-클로로피리딘(96%)의 교반 혼합물을 질소 대기하에서 2시간 동안 180℃로 가열한다.

반응 혼합물을 약 70℃까지 냉각시키고 100ml의 메틸렌클로라이드를 서서히 가한다. 혼합물을 실온까지 냉각한후 50ml의 메틸렌클로라이드를 더 가하고 혼합물을 밤새 교반한다. 현탁된 교체를 여과하여 모으고 공기중에서 건조시킨후 메탄올에 용해시키고 3N 수산화나트륨으로 염기성으로 만든다. 현탁액을 500ml의 물로 희석하고 매회 250ml씩의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하려 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 증발시킨다. 질량 스펙트럼(EI 및 CI)분석결과, 잔사가 [2-[(3-아미노-2-피리딜)아미노페닐][4-메톡시페닐]메타논과 표제화합물과의 혼합물인 것으로 나타났다. 잔사-혼합물을 촉매량의 파라톨루엔 설펡산과 함께 250ml의 톨루엔에 용해시키고 딘 스타크트랩을 사용하여 물을 분리해내면서 질소대기하에서 밤새 환류시킨다. 반응 혼합물을 열시 여과한다. 여액을 실온까지

지 냉각시킴에 따라 침전된 생성물을 여과하여 모은다. 벤젠으로 재결정하면 생성물 1.8g(융점 : 198.5 내지 200.5℃, 분해)이 수득된다.

원소분석 : $C_{19}H_{15}N_3O$

계산치 : C ; 75.73, H ; 5.02, N ; 13.93

실측치 : C ; 75.65, H ; 4.98, N ; 14.03

[실시예 8]

8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀-11-프로판아민 옥살레이트[1 : 1]

500mL의 무수디메틸포름아미드중의 1.05g(0.044몰)의 수산화나트륨(광유중)의 교반현탁액에 6.1g(0.02몰)의 8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 질소 대기하에서 소량씩 가한다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하는데, 이동간에 수소 방출이 중단된다. 혼합물을 3.5g(0.022몰)의 3-디메틸아미노프로필-클로라이드 염산액을 소량씩 나누어 가한다. 실온에서 밤새 교반한후, 반응 혼합물을 1600ml의 물에 붓고 혼합물을 매회 250ml씩의 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 매회 250ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 매회 250ml씩의 물로 2회 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시킨다. 잔사를 벤젠에 용해시키고 벤젠중에서 증발된 300g의 플로리실 칼럼상에서 아세톤-벤젠으로 크로마토그래피 시킨다. 출발물질 1.6g을 벤젠용출액에서 회수하고 아세톤-벤젠 용출물에서 용매를 증발시켜 유리 염기로서 3.6g의 생성물을 수득된다. 조유리 염기중 일부(2.5g)를 뜨거운 이소프로필 알콜에 용해하고 0.8g(0.0064몰)의 옥살산 2수화물과 반응시킨다. 냉각시 침전된 옥살산염을 여과하여 모으고 에탄올로 재결정시키면 2.2g의 생성물(융점 : 206 내지 208℃)이 수득된다. 분석하기전에 97 내지 98℃/0.02mmHg에서 5시간 실온/0.02mmHg에서 밤새 건조시킨다.

원소분석 : $C_{22}H_{25}ClN_4O_4$

계산치 : C ; 62.43, H ; 5.24, N ; 11.65

실측치 : C ; 62.52, H ; 5.23, N ; 11.76

[실시예 9]

N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1] 25ml의 무수디메틸포름아미드중의 1.68g(0.070몰)의 수산화나트륨(광유중)의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 8.0g(0.029몰)의 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀이 들어있는 20ml의 무수디메틸 포름아미드 현탁액을 나누어 가한다. 첨가가 완료된후, 혼합물을 30분간 교반하고 15분간 65℃로 가온하여 다시 실온까지 냉각한다. 이혼합물에 5.6g(0.035몰)의 3-디메틸아미노프로필클로라이드 염산염을 가한다. 실온에서 밤새 교반한후 박층 크로마토그래피로 확인한 결과, 반응이 거의 완결된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 1500ml의 물에 붓고 250ml의 메틸렌클로라이드로 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 매회 250ml씩의 물로 3회 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨후 감압하에 증발시킨다. 잔사를 메틸렌클로라이드에 용해시키고 각각 100ml 및 150ml의 3N 염산으로 추출한다. 반응되지 않은 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 출발물질이 산 수용액으로부터 침전되므로 고체로부터 액체를 조심스럽게 경사분리시킨다. 수용액을 3N 수산화나트륨 염기성화하고 100ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 표제 화합물의 염기인 잔사 7.7g을 수득한다. 6.6g의 잔사가 들어있는 뜨거운 이소프로필 알콜용액을 2.15g의 푸마르산과 반응시키고 혼합물은 완전히 용해될때까지 가열한다. 48시간 정치시킨후 침전된 염을 여과하여 모은다. 이소프로필알콜-이소프로필에테르로 재결정시키면 융점이 171 내지 173℃인 생성물 5.9g이 수득된다. 분석하기 전에 90℃/0.1mmHg에서 4시간, 실온/0.1mmHg에서 밤새 건조시킨다.

원소분석 : $C_{17}H_{28}N_4O_4$

계산치 : C ; 68.63, H ; 5.97, N ; 11.86

실측치 : C ; 68.37, H ; 6.05, N ; 11.73

[실시예 10]

N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-에탄아민 푸마레이트[1 : 1]

7.0g(0.026몰)의 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 질소대기하에, 1.48g(0.062몰)의 수산화나트륨(광유중)의 교반 현탁액에 하에서 소량씩 나누어 가한다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후 4.46g(0.031몰)의 2-디메틸아미노에틸클로라이드 염산염을 소량씩 가하고 밤새 교반을 계속한다. 반응 혼합물을 1500ml의 물을 붓고 생성된 혼합물을 250ml의 메틸렌클로라이드로 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 500ml씩의 물을 3회 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨후, 감압하에 증발시키면 표제화합물의 유리염기 8.6g이 오일로 수득된다. 오일 일부(6.9g)를 이소프로필 알콜중의 등물량의 푸마르산과 반응시킨다. 이소프로필 에테르를 가하면 오일상의 고체가 수득된다. 감압하에 혼합물을 증발시키고 방치시키면 잔사가 결정화된다. 결정을 아세톤으로 연마하고 아세톤-이소프로필에테르로 재결정 시키면 푸마레이트 4.3g이 수득된다.

융점 : 175 내지 177.5℃

원소분석 : $C_{26}H_{26}ClN_4O_4$

계산치 : C ; 68.11, H ; 5.72, N ; 12.22

실측치 : C ; 67.88, H ; 5.72, N ; 12.17

[실시에 11]

11-[3-(4-모르폴리닐)프로필]-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 푸마레이트[1 : 1]

1.10g(0.046몰)의 수소화나트륨(광유중)이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 5.0g(0.0184몰)의 6-페닐-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 소량씩 나누어 가한다. 반응 혼합물을 15분간 실온에서 교반하고 10분간 65 내지 70℃로 가온시킨후 실온까지 냉각한다. 이 혼합물에 4.1g(0.002몰)의 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염을 소량씩 나누어 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨후, 800ml의 물에 붓는다. 혼합물을 매회 200ml씩의 메틸렌클로라이드로 2회 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 각각 150ml 및 75ml의 3N염산으로 추출하여 수성 추출물을 합하여 3N 수산화나트륨으로 염기성화 한다. 생성된 현탁액을 150ml씩의 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하고 이들 2회의 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 잔사(표제 화합물의 유리 염기)를 온 이소프로필 알콜중의 등물량의 푸마르산과 반응시키고 혼합물을 이소프로필에 테르로 처리한다. 푸알레이트를 여과하여 모으고 에탄올-에틸아세테이트로 재결정시켜 생성물5.6g(용점 154 내지 157℃)을 수득한다. 분석하기 전에 97 내지 98℃/0.1mmHg에서 5시간, 실온/0.1mmHg에서 밤새 건조시킨다.

원소분석 : $C_{29}H_{30}ClN_4O_5$

계산치 : C;67.69, H;5.88, N;10.88

실측치 : C;67.52, H;5.84, N; 10.90

[실시에 12]

N, N-디에틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 옥살레이트[1 : 1]

1.10g(0.0461몰)의 수소화나트륨이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 5.0g(0.0184몰)의 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 나누어 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 65 내지 70℃로 가온시킨 다음 다시 실온까지 서서히 냉각한다. 이 혼합물에 3.77g(0.020몰)의 3-디에틸아미노프로필 클로라이드 염산염을 나누어 가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반시킨후 혼합물을 750ml의 물에 붓고 매회 150ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 각각 150ml 및 75ml의 3N 염산으로 추출한다. 수성 추출물을 합하여 3N수산화나트륨으로 염기성화하고 10 0ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 표제화합물의 유리 염기 7.5g을 수득된다. 생성물중 일부 5.6g을 등물량의 옥살산이수화물이 들어있는 열 이소프로필알콜용액과 반응시키고 침전된 옥살레이트를 여과하여 모으면 용점이 196 내지 199℃인 생성물 5.5g이 수득된다 분석하기전에 97 내지 98℃/0.1mm Hg에서 1시간 동안 건조시킨다.

원소분석 : $C_{27}H_{30}N_4O_4$

계산치 : C ; 68.43, H ; 6.37, N ; 11.81

실측치 : C ; 68.31, H ; 6.43, N ; 11.86

[실시에 13]

9-클로로-N, N-디에틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 -11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]

0.98g(0.041몰)의 수산화나트륨(광유중)이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 5.0g(0.016몰)의 9-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 45분간에 걸쳐서 나누어 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고 70℃로 가온시킨후 다시 실온까지 서서히 냉각시킨다. 혼합물에 30분간에 걸쳐서 2.84g(0.018몰)의 3-디에틸아미노프로필클로라이드 염산염을 가하고 반응혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시킨다. 반응혼합물을 750ml의 물에 붓고 메틸렌클로라이드 150mL로 1회 및 100ml로 2회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 매회 100ml씩의 물로 2회 세척하고 100ml 및 75ml의 3N염산으로 각각 추출한다. 산성추출물을 합하고 형성된 침전물을 여과하여 분리한후 여액을 3N 수산화나트륨으로 염기성화 하여 100ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 소결된 유리 깔대기중에서 50 내지 60g의 플로리실에 통과시켜 여과한다. 상기 플로리실베드를 1%, 2%, 3% 및 5%의 메탄올-메틸렌클로라이드 혼합물로 연속세척하고 여액을 합하여 감압하에 증발시켜 표제 화합물의 유리염기를 수득한다. 유리염기를 등물량의 푸마르산이 들어있는 뜨거운 이소프로판올과 반응시켜 3.3g의 푸마레이트(용점 199 내지 202℃)를 수득한다.

원소분석 : $C_{27}H_{27}N_4O_4Cl$

계산치 : C ; 68.96, H ; 5.37, N ; 11.05

실측치 : C ; 63.63, H ; 5.36, N ; 11.00

[실시에 14]

6-페닐-11-[3-(1-피페리디닐)프로필]-11H-피리도[2, 3b][1, 4]벤조디아제핀 푸마레이트[1 : 1]

1.0g(0.0461몰)의 수소화나트륨(광유중)이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 5.0g(0.018몰)의 6-페닐-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 소량씩 나누어 가한다. 반응 혼합물을 30분간 교반하고 70℃로 가온한후 다시 실온까지 냉각한다. 이 혼합물에 4.14g(0.0203몰)

의 N-(3-클로로프로필)피페리딘 염산염을 나누어 가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 750ml의 물에 붓고 15분간 교반하여 150ml의 메틸렌클로라이드로 추출한다. 수층을 매회 100ml씩의 메틸렌클로라이드로 2회 더 추출하고 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 150ml 및 75ml의 3N 염산으로 각각 추출한다. 산추출물을 합하여 3N 수산화나트륨으로 염기성화하고 100 ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 잔사를 소량의 메틸렌클로라이드에 용해시키고 소결된 유리깔대기에서 100g의 플로실의 베드에 통과시켜 여과한다. 상기 플로실 베드를 메틸렌클로라이드, 1%, 2%, 3% 및 5% 메탄올-메틸렌클로라이드 혼합물로 연속세척하고 여액을 모두 합하여 감압하에 증발시킨다. 잔사를 열이소프로필 알콜중의 1.3g의 푸마르산과 반응시키고 이소프로필 에테르를 가한다. 무정형 침전물이 생성된다. 총 혼합물을 증발 건조시키고 잔사를 200ml의 에탄올에 용해한다. 용액을 환류되도록 가온하고 여과하여 여액에 이소프로필 에테르를 가한다. 방새 생성된 결정을 여과분리하면 4.1g의 푸마레이트(융점 153 내지 156℃)이 수득된다. 분석하기 전에 97 내지 98℃/0.1mmHg에서 4시간 동안 건조시킨다.

원소분석 : $C_3H_{32}N_4O_4$

계산치 : C ; 70.29, H ; 6.29, N ; 10.93

실측치 : C ; 70.38, H ; 6.32, N ; 10.92

[실시에 15]

6-(4-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 -11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]

1.57g(0.065 몰)의 수산화나트륨(광유중)이 들어있는 25mL의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 8.0g

(0.026몰)의 6-(4-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 가한다. 반응혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 15분간 80℃로 가온한후 실온까지 냉각시킨다. 혼합물에 4.55g(0.029몰)의 3-디메틸아미노프로필-클로라이드 염산염을 나누어 가하고 혼합물을 실온에서 방새 교반한다. 혼합물을 750ml의 물에 붓고 150ml의 메틸렌클로라이드와 함께 30분간 교반한다. 수층을 100ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 더추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 표제화합물의 유리염기를 수득한다. 유리염기를 열 이소프로판올중의 등물량의 푸마르산과 반응시킨다. 냉각시키면 3.6g의 푸마레이트가 침전된다. 융점 : 200.5 내지 202.5℃. 생성물을 분석하기전에 공기중에 더 건조시킨다.

원소분석 : $C_{27}H_{27}ClN_4O_4$

계산치 : C ; 63.98, H ; 5.37, N ; 11.05

실측치 : C ; 64.18, H ; 5.33, N ; 11.07

[실시에 16]

8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]-벤조디아제핀 -11-에탄아민 옥살레이트[1 : 1]

1.05g(0.044몰)의 수산화나트륨(광유중)이 들어있는 5mL의 무수디메틸포름아미드의 교반현탁액에 6.1g(0.02몰)의 8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 적가한다. 반응혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하는데, 이동간에 수소방출이 중단된다. 반응혼합물을 5℃까지 냉각하고 혼합물에 3.2g(0.022몰)의 2-디메틸아미노에틸클로라이드 염산염을 소량씩 나누어 가한다. 다음, 계속해서 실온에서 약 60시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 1600ml의 물에 붓고 혼합물을 매회 500ml씩 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 추출물을 합하여 매회 500ml씩의 물로 2회세척하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 박층크로마토그래피(20%메탄올/벤젠 사용, 실리카겔)는 표제화합물의 유리염기와 출발물질이 존재함을 나타낸다. 잔사를 벤젠에 용해시키고 벤젠중에 충전된 플로리실 칼럼 200g 상에서 크로마토그래피 시킨다. 출발물질인 1.3g의 8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 벤젠으로 용출시키고 표제화합물의 유리염기는 벤젠중의 아세톤의 혼합물로 용출시킨다. 유리염기를 환류 이소프로필 알콜중에서 등물량의 옥살산 2수화물과 반응시키고 생성물을 이소프로필알콜로 재결정시키면 생성물 1.6g이 생성된다 융점 228.5 내지 232℃, 분석하기 전에 82℃/0.1mmHg에서 6시간, 실온에서 방새 건조시킨다.

원소분석 : $C_{24}H_{23}ClN_4O_4$

계산치 : C ; 61.74, H ; 4.96, N ; 12.00

실측치 : C ; 61.62, H ; 4.95, N ; 11.98

[실시에 17]

8-클로로-11-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

0.25g(0.01몰)의 수산화나트륨(광유중)이 들어있는 15ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 3.05g(0.01몰)의 8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 소량씩 나누어 가한다. 반응혼합물을 약 60℃에서 1시간동안 가온시킨다. 1.42g(0.01몰)의 메틸요오다이드가 들어있는 10ml의 무수디메틸포름아미드의 용액을 0.5시간에 걸쳐 적가하고 반응혼합물을 실온에서 방새 교반시킨후, 400ml의 물에 붓고 2시간 동안 교반시킨다. 침전된 고체를 이소프로필알콜로 2회 재결정하면 2.0g의 생성물(융점 153 내지 156℃)이 수득된다. 분석하기전에 82℃/ 0.1mmHg에서 1시간 동안 건조시킨다.

원소분석 : $C_{19}H_{14}ClN_3$

계산치 : C ; 71.36, H ; 4.41, N ; 13.14

실측치 : C ; 71.64, H ; 4.43, N ; 13.32

[실시예 18]

N, N-디메틸-6-(4-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]

0.51g(0.022몰)의 수소화나트륨이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 4.2g(0.0147몰)의 6-(4-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 45분간에 걸쳐서 적가한다. 반응혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 11시간 동안 75 내지 80℃로 가온시킨후 다시 실온까지 냉각시키고 0.0184몰의 3-디메틸아미노프로필알콜 클로라이드가 들어있는 10ml의 무수디메틸포름아미드의 용액을 적가한다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반한후, 1000ml의 물에 붓고 매회 150ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 150ml씩의 3N 염산으로 2회 추출한다. 산성용액내에 형성된 침전물을 여과하여 분리하고 버린다. 여액을 3N 수산화나트륨 염기성으로 만들고 100ml씩의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 오일로서 표제화합물의 유리염기를 수득한다. 잔류성 오일을 뜨거운 이소프로필알콜에 용해시키고 등몰량의 푸마르산과 반응시킨다. 용액을 실온까지 냉각시켜 푸마레이트를 결정화시키면 이소프로필알콜, 이소프로필에테르로부터 2회 재결정시키면 융점이 189 내지 1189℃(분해)인 생성물 1.7g이 수득된다.

원소분석 : $C_{28}H_{30}N_4O_4$

계산치 : C ; 69.12, H ; 6.22, N ; 11.52

실측치 : C ; 68.86, H ; 6.32, N ; 11.36

[실시예 19]

6-(4-메톡시페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 -11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]

0.45g(0.0187몰)의 수소화나트륨이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반현탁액에 질소 대기하에서 4.5g(0.015몰)의 6-(4-메톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 30분간에 걸쳐서 가한다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 80 내지 1시간 동안 90℃로 가온시킨후 다시 실온까지 냉각시키고 0.019몰의 3-디메틸아미노프로필알콜 클로라이드가 들어있는 5ml의 무수디메틸포름아미드의 용액을 적가한다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨후 800ml의 물에 붓는다. 현탁액을 매회 150ml씩의 메틸렌클로라이드로 2회 추출한다. 추출물을 합하여 500ml의 물로 세척하고 100ml씩의 3N염산으로 2회 추출한다. 산성추출물을 합하여 이로부터 침전된 고체를 여과 분리하여 버린다. 여액을 3N 수산화나트륨으로 염기성으로 만들고 매회 100ml의 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시킨다. 잔류성 오일이 부분적으로 결정화되므로 이를 메틸렌클로라이드로 연마하고 여과하면 잔사 0.32g이 잔존한다. 여액을 감압하에 증발시키고 잔류성 오일을 뜨거운 벤젠으로 연마하여 여과하면 잔사 0.8g이 잔존한다. 벤젠여액을 감압하에 증발시키고 잔류성 오일을 뜨거운 이소프로필 알콜중에서 1.02g의 푸마르산과 반응시킨다. 냉각시키면 용액으로부터 오일이 분리된다. 상등액을 경사시키고 오일을 싸당한다. 부분적으로 결정화 한후, 혼합물을 여과하여 2.5g의 고체(융점 : 157 내지 160℃)를 수득한다. 이소프로필알콜-이소프로필에테르로 재결정 시키면 다시 오일-고체 혼합물이 수득된다. 이 혼합물을 추가의 이소프로필 알콜로 재가열 하여 용해시키고 여과하여 모으면 2.0g의 생성물(융점 159 내지 161℃)이 수득된다.

원소분석 : $C_{28}H_{30}N_4O_5$

계산치 : C;66.92, H;6.02, N;11.15

실측치 : C;66.90, H;6.08, N; 11.08

[실시예 20]

6-(3-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

톨루엔 500ml 중의 14g(0.0433몰)의 [2[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](3-클로로페닐)-메탄은 및 0.3g의 파라톨루엔 설펡산이 들어있는 500ml의 혼합물을 딘-스파크트랩을 사용하여 물을 수거하면서 환류하에 밤새 가열한다. 환류가 끝나면, 톨루엔의 일부(약 250ml)를 증류시켜 제거하고 뜨거운 용액을 여과한다. 석유에테르(30 내지 60℃)를 운점까지 가한다. 용액을 냉장고에 밤새 보관하고 여과한후 공기중에서 건조시켜 10g의 황금색결정(수율 76%) 이 수득된다. 이중 일부를 이소프로필알콜-이소프로필에테르로 재결정한다.

융점 : 160 내지 160.5℃

원소분석 : $C_{18}H_{12}N_3Cl$

계산치 : C ; 70.71, H ; 3.96, N ; 13.74

실측치 : C ; 70.47, H ; 3.98, N ; 13.62

[실시예 21]

6-(3-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 -11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]

3.4g(0.07몰)의 수소화나트륨(광유중)이 들어있는 250ml의 무수디메틸포름아미드의 용액에 질소 대기하에서 8.5g(0.028몰)의 6-(3-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 소량 나누어 가한다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 온도를 3시간 동안 80℃로 상승시킨후 실온에서 냉각시킨다. 반응 혼합물에 30ml의 디메틸포름아미드중의 4.9g(0.031몰)의 3-디메틸아미노프로필 클로라이드 염산염의 용액을 20분간에 걸쳐서 적가한다. 반응혼합물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반한다. 박층 크로마토그래피는 출발물질의 존재함을 나타낸다. 1.4g(0.03몰)의 수소화나트륨을 더가하고 15분후 4.7g(0.03몰)의 3-디메틸아미노프로필 클로라이드 염산염을 가하고 4.5시간 동안 교반한다. 물(20ml)을 적가하고 반응혼합물을 여과하여 회전 증발기상에서 농축시킨다. 잔사를 디에틸에테르와 묽은 수산화나트륨 사이에서 분배시킨다. 에테르층을 물로 3회 세척하고 묽은 염산수용액으로 추출한다. 수층을 수산화나트륨 펠렛으로 염기성으로 만들고 메틸렌클로라이드로 추출한다. 메틸렌클로라이드층은 건조 농축시켜 7.5g의 생성물을 수득한다. 유리염기를 푸마르산과 반응시키고 푸마레이트를 에틸아세테이트-에탄올로부터 재결정 시킨다.

융점 : 167.5℃ 내지 168.5℃

원소분석 : $C_{23}H_{23}N_4Cl$

계산치 : C ; 63.96, H ; 5.47, N ; 11.05

실측치 : C ; 63.95, H ; 5.39, N ; 11.00

[실시에 22]

6-(4-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

톨루엔중의 11.5g(0.037몰)의 [2-[3-아미노-2-피리디닐]아미노]페닐](4-플루오로페닐)-메탄 및 0.6g의 파라톨루엔 설푼산의 용액을 딘-스타크트랩을 사용하여 24시간 동안 재환류하여 물을 수거한다. 환류가 끝난후, 톨루엔중 일부(약300 ml)를 증류시켜 제거하고 뜨거운 용액을 여과한다. 석유에테르(30 내지 60℃)를 운점까지 가한다. 용액을 냉장고(0℃)에 밤새 보관하고 여과하면 10.7g의 결정이 수득된다. 이 중 일부를 이소프로필 알콜로 재결정하고 65℃에서 진공하에 밤새 건조시킨다.

융점 : 203 내지 205℃

원소분석 : $C_{18}H_{11}F$

계산치 : C ; 74.73, H ; 4.18, N ; 14.52

실측치 : C ; 74.61, H ; 4.17, N ; 14.54

[실시에 23]

6-(4-플루오로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 11-프로판아민-염산염반수화물

3.6g(0.075몰)의 수소화나트륨(광유중)이 들어있는 250ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 질소 대기하에서 8.7g(0.03몰)의 6-(4-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 나누어 가한다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 온도를 3.5시간 동안 80℃로 상승시킨후 다시 45℃까지 냉각시킨다. 반응혼합물에 30ml의 디메틸포름아미드중의 5.2g(0.033몰)의 3-디메틸 아미노프로필 클로라이드염산염의 용액을 적가한다. 실온에서 밤새 교반시킨후, 박층크로마토그래피하면 출발물질이 존재하는 것으로 나타난다. 3.6g(0.075몰)의 수소화나트륨을 더 가하고 45분간 교반한 후에 반응혼합물을 0.5시간 동안 50 내지 60℃까지 가열한다. 가스의 생성과 함께 녹색으로 발색된다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 5.2g(0.033몰)의 3-디메틸아미노프로필 클로라이드가 들어있는 30ml의 디메틸포름아미드의 용액을 적가한다. 약 절반반쯤 적가하면 녹색으로 발색하고 약 1시간 정도 적가를 일시적으로 중단한다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 냉각하면서 혼합물에 30ml의 물을 가한다. 기체 방출이 중단된 후 혼합물을 여과하고 회전증발기로 농축시킨다. 잔사를 디에틸에테르와물사이 분배시키고 에테르층을 묽은 염산수용액으로 추출한다. 1/2시간 후 수층을 여과하여 고체를 제거하고 여액은 수산화나트륨 펠렛으로 염기성으로 만든 다음 메틸렌클로라이드로 추출한다. 추출물을 건조 농축시킨다. 잔사를 2등분하고 10% 메탄올, 1%농수산화 암모늄, 89% 메틸렌클로라이드를 용출제로 사용하여 2개의 실리카겔 칼럼(20" × 1 1/2")상에서 건조 칼럼크로마토그래피하여 정제한다. 칼럼의 중심부를 잘라내어 전개제로 추출한다. 추출물을 합하여 감압하에 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트-에탄올 혼합물에 용해시킨후 농염산으로 산성화시킨다. 염산염을 에탄올-에틸 아세테이트 혼합물로 재결정화 시킨다. 수득된 고체를 여과하여 99℃에서 48시간 동안 건조시켜 일염산염 반수화물로서 표제화합물을 수득한다.

융점 : 120 내지 123℃

원소분석 : $C_{46}H_{50}N_8F_2Co_2O$

계산치 : C ; 65.78, H ; 6.00, N ; 13.34

실측치 : C ; 65.58, H ; 5.77, N ; 13.47

[실시에 24]

11-[3-(1, 3-디하이드로-1, 3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)프로필]-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

0.56g(0.023몰)의 수소화나트륨이 들어있는 25ml의 무수디메틸포름아미드의 교반 현탁액에 5.0g(0.0184몰)의 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 소량씩 나누어 가한다. 반응혼합물을 1시간 동안 $80 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 가온시키고 실온까지 냉각시킨다. 5.55g(0.020몰)의 N-(3-브로모프로필)프탈아미드가 들어있는 10ml의 무수디메틸포름아미드의 용액을 적가하고 16시간 동안 교반한 후 반응혼합물을 650ml의 물에 붓고 30분간 교반시킨다. 황색 고체를 여과하여 모으고 이소프로필알콜로부터 3회 재결정하여 3.7g의 생성물(융점 : 170 내지 172 $^\circ\text{C}$)을 수득한다.

원소분석 : $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$

계산치 : C ; 75.97, H ; 4.84, N ; 12.22

실측치 : C ; 76.25, H ; 4.87, N ; 12.34

[실시에 25]

6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, 2염산염, 반수화물

16.2g(0.035몰)의 6-페닐-11[3(프탈이미도)프로필]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 2.29g(0.0387몰)의 히드라진 하이드레이트(85%)가 들어있는 190 $^\circ\text{C}$ 도 에틸알콜 175ml의 혼합물을 2.5시간 환류하고 72시간 동안 방치시킨다. 50ml의 물중의 10ml의 농염산의 용액을 혼합물에 가하고 밤새 교반한다. 고체 침전물을 여과하여 모으고 폐기한다. 여액을 감압하에 증발시킨다. 약간 젖어있는 잔사를 200ml의 물에 현탁시키고 2시간 동안 교반하여 셀라이트를 통하여 여과한다. 여액을 감압하에 증발시키고 잔사를 200도 에틸알콜 100ml에 현탁시킨 다음 감압하에 증발시킨다. 후자의 과정을 반복한다. 습기가 있는 조생성물(42.1g)을 약 15시간 정치시키면서 이소프로필알콜로 재결정시킨다. 여과하여 고체를 수거하고 인산 무수물상에서 0.1mmHg 및 82 $^\circ\text{C}$ 로 3시간 동안 건조시킨다.

융점 : 210 내지 220 $^\circ\text{C}$ (분해)

원소분석 : $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{O}$

계산치 : C ; 61.47, H ; 5.65, N ; 13.65

실측치 : C ; 61.36, H ; 5.72, N ; 13.90

[실시에 26]

6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

실시에 25에서 수득된 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, 이염산염 반수화물의 일부를 물에 용해시키고 수산화나트륨으로 염기성화하여 메틸렌클로라이드로 3회 추출한다. 메틸렌클로라이드 추출물을 합하여 소결된 유리깔대기 내의 50 내지 60g의 플로리실베드를 통해 여과한다. 베드를 1%, 2%, 3% 및 5% 메탄올-메틸렌클로라이드 혼합물로 연속 세척하고 여액을 합하여 감압하에 증발시켜 표제화합물을 유리염기로 수득한다.

[실시에 27]

N-[3-[6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-일]프로필]메탄이미드산에틸에스테르

8.8g(0.021몰)의 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민이 들어있는 150ml의 트리에틸오르토포르메이트의 용액을 41/2시간 동안 환류 가열하고 밤새 방치한다. 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 석유에테르(30 내지 60 $^\circ\text{C}$)로 세척한다. 화학 이온화 질량 스펙트럼한 결과, 생성물은 표제화합물을 함유하는 혼합물인 것으로 나타났다.

[실시에 28]

N-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, 2염산염

이미데이트 에스테르의 제조[Crochet, T.A. & Blanton C.D, Jr Synthesis 1974(1) 55-56]

실시에 25에서 제조된 25g(0.06몰)을 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 2염산염 반수화물을 묶은 수산화나트륨과 메틸렌클로라이드사이에 분배시키고 건조시킨후 메틸렌클로라이드 층을 농축건고 시키고 무수 벤젠을 가한 다음 다시 농축시켜 벤젠을 제거하여 유리염기로 전환시킨다. 생성된 유리염기를 9시간 환류시키면서 300ml(267g, 1.8몰)의 새로 증류한 트리에틸 오르토포르메이트에 용해시킨다. 혼합물을 진공 농축시키고 에탄올을 가하여 혼합물을 다시 농축시킨다.

아미데이트의 아민으로서의 전환반응

상기에서 제조한 23.4g(0.061몰)의 아미데이트를 200ml의 에탄올에 용해시키고, 실질적인 출발물질의 부재로 나타나는 것으로 박층크로마토그래피에 의해 반응이 완결되었음이 지시될때까지 15 내지 20 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하면서 나트륨보로하이드레이트를 가한다. 50ml의 물을 교반하며 서서히 가하고 물을 가한후 15분동안 계속 냉각시킨다. 혼합물에 21의 물을 다량 가하고 에틸아세테이트로 추출한다. 에틸아세테이트층을 중성세액이 수득될때까지 물로 세척하고 염화나트륨으로 포화시킨다. 생성된 에틸아세테이트 층을 건조시키고 농축시킨다. 디에틸에테르를 가하고 혼합물을 냉각시킨다. 약간의 불용성물질을 여과하여 버린다. 에테르층을 농축시키고 생성물을 알루미나 칼럼상에서 용출제로서 에틸아세테이트+메탄올+미량의 트리에틸아민을 사용하여 크로마토그래피한다. 실질적인 생성물이 함유된 획분(TLC에 의해 확인)을 에틸아세테이트와 수산화나트륨을 수용액사이에 분배시킨다. 에테르성 염화수소를 에틸아세테이트층에 가하고 결정성 생성물을 아세토니트릴-물 혼합물로 재결정 시킨다.

융점 : 139 내지 141 $^\circ\text{C}$

원소분석 : $C_{22}H_{24}N_4Cl_2$

계산치 : C ; 63.62, H ; 5.82, N ; 13.49

실측치 : C ; 63.81, H ; 6.15, N ; 13.60

[실시예 29]

N-[3-[6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-일]프로필]카복산 에틸에스테르

1.6g(0.0045몰)의 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판 아민이 들어있는 무수메틸렌 클로라이드의 용액에 0.53g(0.0052몰)의 트리에틸아민을 가한다. 냉각하면서 상기 용액에 0.54g(0.005 몰)의 에틸클로로포르메이트를 적가한다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시킨다. 생성물에 메틸렌클로라이드 용액(화학 이온화질량 스펙트럼에 의해 지시됨)을 묶은 수산화나트륨-염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 건조시키후 증발 건조시킨다. 잔사를 이소프로필 에테르로 연마한다. 수율 : 1.5g

[실시예 30]

5, 6-디하이드로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, 2염산염, 반수화물

3.0g(0.0064몰)의 N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민이 들어있는 무수메탄올의 용액을 메탄올성 염산용액으로 PH 5.6으로 조정한다. 상기 용액에 0.7g(0.011몰)의 $NaBH_3CN$ 을 한번에 가하고 20분간 환류시킨다. 메탄올을 진공하에 제거하고 잔사를 묶은 수산화나트륨과 메틸렌 클로라이드 사이에 분배시킨다. 메틸렌클로라이드층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 2-프로판올 및 이소프로필 에테르로 2회 결정화한다. 황색고체 1.6g(57%)이 수득되는데, 이는 156 내지 160°C에서부터 가열열하면 결정성 구조가 상실되고 180 내지 195°C에서는 분해된다.

원소분석 : $C_{46}H_{58}N_6OCl_4$

계산치 : C ; 62.73, H ; 6.64, N ; 12.72

실측치 : C ; 62.40, H ; 6.90, N ; 12.61

[실시예 31a 내지 31r]

실시예 6의 방법에 따라, 다음 메탄올 화합물 즉 : [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-에틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-이소프로필페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-브로모페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-플루오로페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-에톡시페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-니트로페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(4-트리플루오로메틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-메틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-에틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-에톡시페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-에톡시페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-니트로페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-트리플루오로메틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-메틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-에틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-에톡시페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-에틸페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3, 4, 5-트리메톡시페닐)메탄올을 폐환시켜 다음 피리도벤조디아제핀을 수득한다 : (a) 6-(4-에틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (b) 6-(4-이소프로필페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (c) 6-(4-브로모페닐)-11 H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (d) 6-(4-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (e) 6-(4-에톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (f) 6-(4-니트로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (g) 6-(4-트리플루오로메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (h) 6-(3-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (i) 6-(3-에틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (j) 6-(3-에톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (k) 6-(3-에톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (l) 6-(2-니트로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (m) 6-(3-트리플루오로페닐)-11 H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (n) 6-(2-메틸페닐)-11 H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (o) 6-(2-에틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (p) 6-(2-메톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀, (q) 6-(2, 4-디클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀 및 (r) 6-(3, 4, 5-트리메톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4] 벤조디아제핀.

[실시예 32a 내지 32o]

본 실시예 3의 방법에 따라, 다음 메탄올 화합물 즉, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-클로로페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-6-클로로페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-브로모페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-플루오로페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-트리플루오로메틸페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-메틸페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-메틸페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-6-메틸페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-에틸페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-메톡시페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-에톡시페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-니트로페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-니트로페닐]-(페닐)메탄올, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-3-메틸페닐]-(페닐)메탄올 및 [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-3-클로로페닐]-(페닐)메탄올을 폐환시켜 다음 벤조디아제핀을 수득한다 : (a) 8-클로로-6-페닐

-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (b) 7-클로로-6-페닐-11H-피리도 [2, 3 -b][1, 4]벤조디아제핀, (c) 9-브로모-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (d) 9-플루오로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (e) 6-페닐-9-트리플루오로메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (f) 9-메틸 -6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (g) 8-메틸-6-페-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (h) 7-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (i) 9-에틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (j) 9-메톡시 -6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (k) 9-에톡시-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (l) 9-니트로-6-페닐 -11H-피리도[2, 3 -b][1, 4]벤조디아제핀, (m) 8-니트로-6-페닐-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, (n) 10-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 (o) 10-클로로 -6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀.

[실시예 33a 내지 33r]

실시예 31에서 재조된 화합물을 각기 등몰량으로 사용하여 실시예 15의 방법에 따라 다음의 6-페닐-치환된 피리도벤조디아제핀을 참조한다 : (a) 6-(4-에틸페닐-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (b) N, N -디메틸-6-[4-(1-에틸에틸)페닐]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (c) 6-(4-브로모페닐-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (d) 6-(4-플루오로페닐-N, N-디메틸-11H-피리도-[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (e) 6-(4-에톡시페닐)-N, , -디메틸 -11 H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (f) N, N -디메틸-6-(4-니트로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (g) N, N-디메틸-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (h) N, N-디메틸 -6-(3-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (i) 6-(3-에틸페닐-N, N-디메틸-11H -피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (j) 6-(3-메톡시페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (k) 6-(3-에톡시페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (l) N, N-디메틸-6-[2-(니트로페닐)]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (m) N, N-디메틸-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, (n) N, N-디메틸-6-(2-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, o) 6-(2 -에틸페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, p) 6-(2-메톡시페닐-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, q) 6-(2, 4-디클로로페닐-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 및 (r) N, N-디메틸-6-(3, 4, 5-트리메톡시페닐)-11H -피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민,

[실시예 34a 내지 34o]

실시예 13의 방법에 따라, 9-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 대신에 실시예 32에서 제조된 화합물 등몰량을 사용하여 다음 피리도 벤조디아제핀을 제조한다 : a) 8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b] [1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, b) 7-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, c) 9-브로모-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, d) 9-플루오로 -N, N -디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, e) N, N-디메틸-6-페닐-9-(트리플루오로메틸)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, f) N, N,9-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, g) N, N,8-트리메틸-6-페닐-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, h) N, N,7-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1,4]벤조디아제핀-11-프로판아민, i) 9-에틸-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, j) 9-메톡시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, k) 9-에톡시-N, N-디메틸 -6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, l) N, N-디메틸 -9-니트로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, m) N, N-디메틸-8-니트로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, n) N, N, 10-트리메틸-6 페닐-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 -11-프로판아민 및 o) 10-클로로-N, N-디메틸 -6-페닐-11H-피리도[2, 3 -b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민.

[실시예 35a 내지 35c]

실시예 1의 방법에 따라, 3-아미노-2-클로로피리딘 대신에 등몰량의 4-아미노-3-클로로피리딘, 3-아미노-4-클로로피리딘 및 2-아미노-3-클로로피리딘을 사용하여 다음 화합물을 각각 수득한다 : a) 6-페닐-11H-피리도[3,4-b][1, 4]벤조디아제핀, b) 10-페닐-5H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀 및 c) 10-페닐-5H -피리도-[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀.

[실시예 36a 내지 36c]

실시예 3의 방법에 따라 , [2-[(4-아미노-3-피리디닐)아미노]페닐메탄, [2-[(3-아미노-4-피리디닐)아미노]페닐메탄 및 [2-[(2-아미노-3-피리디닐)아미노]페닐메탄을 전환시켜 다음 화합물을 수득한다 : a) 6-페닐-11H-피리도 [3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀, b) 10-페닐-5H-피리도[4, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 및 c) 10-페닐-5H-피리도[3,2-b][1, 4]벤조디아제핀.

[실시예 37a 내지 37c]

실시예 9의 방법에 따라, 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 대신에 등몰량의 6-페닐-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀, 10-페닐-5H-피리도[4, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 및 10-페닐-5H-피리도[3, 2-b][1, 4]벤조디아제핀을 사용하여 다음 화합물을 수득한다 : a) N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도 [3, 4 -b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트, b) N, N-디메틸-10-페닐-5 H-피리도[4, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-5-프로판아민 푸마레이트, 및 c) N, N -디메틸-10-페닐-5H-피리도[3, 2-b][1, 4]벤조디아제핀-5-프로판아민 푸마레이트.

[실시예 38]

5, 6-디하이드로-6-페닐-N-메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

1.4g(0.0035몰)의 N-[(3-(6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-일)프로필)카바산 에틸에스테르(실시예 29로부터 제조)가 들어있는 테트라하이드로푸란의 용액에 질소대기하에서 0.4g(0.0105몰)의 리튬 수소화 알루미늄 리튬을 가하면 약간의 발열반응이 일어난다. 혼합물을 냉각하여 과열되지 않도록 한다. 혼합물을 16시간 환류 온도로 교반한다. 박층크로마토그래피하여 부분적인 전환 반응만이 일어났음을 관찰한다. 0.4g(0.0105몰)의 수소화 알루미늄 리튬을 더 가하고 혼합물을 밤새 환류 시킨다. 박층크로마토그래피로 생성물이 다량의 표제 화합물임을 확인한다.

[실시예 39]

6-(2-티에닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

실시예 20에 따라, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](2-티에닐)메타논을 유기용매내에서 파라톨루엔 설푼산 촉매와 함께 가열하고 이때 생성된 물은 딥-스타크 트랩으로 제거하여 표제화합물을 수득한다.

[실시예 40]

6-(3-티에닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

실시예 20에 따라, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](3-티에닐)메타논을 유기용매내에서 파라톨루엔 설푼산 촉매와 함께 가열하고 이때 생성된 물은 딥-스타크 트랩으로 제거하여 표제화합물을 수득한다.

[실시예 41]

6-(2-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

실시예 3의 방법에 따라, 2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐(2-피리디닐)메타논을 폐환시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 42]

6-(3-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

실시예 3의 방법에 따라, 2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐(3-피리디닐)메타논을 폐환시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 43]

6-(4-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀

실시예 3의 방법에 따라, 2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐(4-피리디닐)메타논을 폐환시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 44]

N, N-디메틸-6-(2-티에닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

실시예 23의 방법에 따라, 6-(2-티에닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 수소화나트륨과 반응시킨 다음 3-디메틸아미노프로필 클로라이드와 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 45]

N, N-디메틸-6-(3-티에닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-프로판아민

실시예 23의 방법에 따라, 6-(3-티에닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 수소화나트륨과 반응시킨 후 3-디메틸아미노프로필 클로라이드와 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 46]

N, N-디메틸-6-(2-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

실시예 23의 방법에 따라, 6-(2-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 수소화나트륨과 반응시킨 후 3-디메틸아미노프로필 클로라이드와 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 47]

N, N-디메틸-6-(3-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

실시예 23의 방법에 따라, 6-(3-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 수소화나트륨과 반응시키고, 이어서 3-디메틸아미노프로필 클로라이드와 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 48]

N, N-디메틸-6-(4-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

실시예 23의 방법에 따라, 6-(4-피리디닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 수소화나트륨과 반응시키고 이어서 3-디메틸아미노프로필 클로라이드와 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 49a 내지 49g]

실시예 6의 방법에 따라 다음 중간체 15의 메타논 화합물, 즉 [2-[(3-아미노-4-메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메타논, [2-[(3-아미노-5-메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메타논, [2-[(3-아미노-6-메

틸-2-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메탄논, [2-[(3-아미노-5, 6-디메틸-2-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메탄논, [2-[(3-아미노-6-메톡시-2-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메탄논, [2-[(3-아미노-2-메틸-4-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메탄논, 및 [2-[(3-아미노-5-메톡시-2-피리디닐)아미노]페닐]-페닐메탄논을 전환시켜 다음의 피리도 벤조디아제핀을 수득한다 : a) 4-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, b) 3-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, c) 2-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, d) 2, 3-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, e) 2-메톡시-6-페닐-11H-피리도[4, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, f) 1-메틸-10-페닐-5H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 및 g) 3-메톡시-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀.

[실시예 50a 내지 50g]

실시예 23의 방법에 따라, 실시예 49에서 제조된 피리도벤조디아제핀을 수소화나트륨 및 3-디메틸아미노프로필 클로라이드와 반응시켜 다음 화합물을 수득한다 : a) N, N, 4-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, b) N, N, 3-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, c) N, N, 2-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, d) N, N, 2, 3-테트라메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, e) 2-메톡시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, f) N, N, 1-트리메틸-10-페닐-5H-피리도[4, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-5-프로판아민 및 g) 3-메톡시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민.

[실시예 51a 내지 51c]

[2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](4-플루오로페닐)메탄논 대신에 [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](2-플루오로페닐)메탄논, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](2-클로로페닐)메탄논 및 [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](2-브로모페닐)메탄논을 사용하여, 실시예 22의 방법에 따라 다음 화합물을 수득한다.

a) 6-(2-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, b) 6-(2-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 c) 6-(2-브로모페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀.

[실시예 52a 내지 52c]

실시예 23의 방법에 따라, 6-(4-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 대신에 다음의 피리도[1, 4]벤조디아제핀, 즉 6-(2-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 6-(2-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 6-(2-브로모페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 사용하여 다음 화합물을 수득한다.

a) 6-(2-플루오로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 : 융점 92 내지 94°C ; 이소프로필 알콜-이소프로필 에테르로 재결정.

b) 6-(2-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 : 융점 104 내지 105°C ; 이소프로필 에테르로 재결정.

c) 6-(2-브로모페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 : 융점 96 내지 98°C ; 이소프로필 에테르로 재결정.

[실시예 53a 내지 53b]

실시예 9의 방법에 따라, 3-디메틸아미노프로필 클로라이드 대신에 3-디메틸아미노-2-메틸프로필 클로라이드 및 4-디메틸아미노 부틸클로라이드를 사용하여 다음 화합물을 수득한다.

a) N, N, β-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트 및 b) N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-부탄아민 푸마레이트.

[실시예 54a 내지 54b]

실시예 11의 방법에 따라, (4-(3-클로로페닐)모르폴린 염산염 대신에 1-(3-클로로프로필)피롤리딘 염산염 및 1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페라진 염산염을 사용하여 6-페닐-11-[(3-(피롤리디닐)프로필)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 6-페닐-11-3-(4-메틸-1-피페라지닐) 프로필]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 수득한다.

[실시예 55a 내지 55c]

실시예 9의 방법에 따라, 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 대신에 8-메틸-6-페닐-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀, 6-(4-클로로페닐)-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀, 및 3-메톡시-6-페닐-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀을 사용하여 다음 화합물을 수득한다 : a) N, N-8-트리메틸-6-페닐-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, b) 6-(4-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민, 및 c) 3-메톡시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[3, 4-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민.

[실시예 56a 내지 56d]

실시예 17의 방법에 따라, 8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 대신에 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 8-클로로-6-(2-니트로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 8-클로로-6-(2-니트로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 및 8-클로로-6-(2-브로모페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 사용하여 다음 화합물을 수득한다 : a) 11-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, b) 8-클로로-1-메틸-6-(2-니트로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 융점 165 내지 166°C ; 에탄올로 재결정 c) 8-클로로-6-(2-클로로페닐)-11-메틸-11H-피리

도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 융점 150 내지 152℃ ; 이소프로필알콜-이스트프로필에테르로 재결정,
d) 6-(2-브로모 페닐)-8-클로로-1-메틸-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀, 융점 121 내지 123℃ :
이소프로필에테르로 재결정.

[실시예 57]

N-메틸-N-[(3-(11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-일)프로필)카밤산 메틸에스테르

6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 (3-클로로프로필)메틸 카밤산 메틸에스테르와 반응시켜
표제화합물을 제조한다.

[실시예 58]

9-하이드록시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

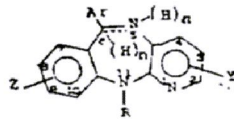
11[3-(디메틸아미노)프로필]-9-메톡시-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀을 요오드화 수소
및 방조산과 반응시켜 표제화합물을 제조한다.

[실시예 59]

3-하이드록시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민

3-메톡시-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 -11-프로판아민을 요오드화 수소
및 방조산과 반응시켜 표제화합물을 제조한다.

[표 2]



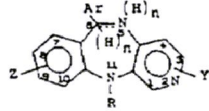
실시예	R	Ar	Y	Z	n	염
1	H	C ₆ H ₅ -	H	H	0	-
2	H	C ₆ H ₅	H	8-Cl	0	-
3	H	C ₆ H ₅	H	9-Cl	0	-
4	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -	H	8-Cl	1	-
5	H	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	0	-
6	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H	0	-
7	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H	0	-
8	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	8-Cl	0	옥살레이트
9	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	H	0	푸마레이트
10	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	H	0	"
11	-(CH ₂) ₃ -4-모르폴리 닐	C ₆ H ₅ -	H	H	0	"
12	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₅ -	H	H	0	옥살레이트
13	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	9-Cl	0	푸마레이트
14	-(CH ₂) ₃ -1-피페리디 닐	C ₆ H ₅ -	H	H	0	"
15	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	H	0	푸마레이트
16	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	8-Cl	0	옥살레이트
17	-CH ₃	C ₆ H ₅ -	H	8-Cl	0	-

18	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-CH_3-C_6H_4-$	H	H	0	푸마레이트
19	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-OCH_3-C_6H_4$	H	H	0	"
20	H	$3-Cl-C_6H_4-$	H	H	0	-
21	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3-Cl-C_6H_4-$	H	H	0	푸마레이트
22	H	$4-F-C_6H_4-$	H	H	0	-
23	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-F-C_6H_4-$	H	H	0	HCl, 1/2 H ₂ O
24	$-(CH_2)_3-1-프탈레이트$ 또는	C_6H_5-	H	H	0	-
25	$-(CH_2)_3-NH_2$	C_6H_5-	H	H	0	2HCl, 2H ₂ O
26	$-(CH_2)_3-NH_2$	C_6H_5-	H	H	0	-
27	$-(CH_2)_3-N=CH-$ OC_2H_5	C_6H_5-	H	H	0	-
28	$-(CH_2)_3-NHCH_3$	C_6H_5-	H	H	0	2HCl
29	$-(CH_2)_3-NHC(O)-$ OC_2H_5	C_6H_5-	H	H	0	-
30	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	1	2HCl, 0.5H ₂ O
31 a)	H	$4-C_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
b)	H	$4-i-C_3H_7-C_6H_4-$	H	O	0	-
c)	H	$4-Br-C_6H_4-$	H	H	0	-
d)	H	$4-F-C_6H_4-$	H	H	0	-
e)	H	$4-OC_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
f)	H	$4-NO_2-C_6H_4-$	H	H	0	-
g)	H	$4-CF_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
h)	H	$4-CH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
i)	H	$3-C_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
j)	H	$3-OCH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
k)	H	$3-OC_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
l)	H	$2-NO_2-C_6H_4-$	H	H	0	-
m)	H	$3-CF_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
n)	H	$2-CH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
o)	H	$2-C_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
p)	H	$2-OCH_3-C_6H_4$	H	H	0	-
q)	H	$2,4(Cl)_2-C_6H_3-$	H	H	0	-
r)	H	$3,4,5-(OCH_3)_3-C_6H_2-$	H	H	0	-
32 a)	H	C_6H_5-	H	8-Cl	0	-
b)	H	C_6H_5-	H	7-Cl	0	-
c)	H	C_6H_5-	H	9-Br	0	-

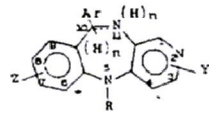
d)	H	C_6H_5-	H	9-F	0	-
e)	H	C_6H_5-	H	9-CF ₃	0	-
f)	H	C_6H_5-	H	9-CH ₃	0	-
g)	H	C_6H_5-	H	8-CH ₃	0	-
h)	H	C_6H_5-	H	7-CH ₃	0	-
i)	H	C_6H_5-	H	9-C ₂ H ₅	0	-
j)	H	C_6H_5-	H	9-OCH ₃	0	-
k)	H	C_6H_5-	H	9-OC ₂ H ₅	0	-
l)	H	C_6H_5-	H	9-NO ₂	0	-
m)	H	C_6H_5-	H	8-NO ₂	0	-
n)	H	C_6H_5-	H	10-CH ₃	0	-
o)	H	C_6H_5-	H	10-Cl	0	-
33 a)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-C_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
b)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-i-C_3H_7-C_6H_4-$	H	H	0	-
c)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-Br-C_6H_4-$	H	H	0	-
d)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-F-C_6H_4-$	H	H	0	-
e)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-OC_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
f)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-NO_2-C_6H_4-$	H	H	0	-
g)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$4-CF_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
h)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3-CH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
i)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3-C_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
j)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3-OCH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
k)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3-OC_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
l)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$2-NO_2-C_6H_4-$	H	H	0	-
m)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3-CF_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
n)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$2-CH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
o)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$2-C_2H_5-C_6H_4-$	H	H	0	-
p)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$2-OCH_3-C_6H_4-$	H	H	0	-
q)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$2,4-(Cl)_2-C_6H_3-$	H	H	0	-
r)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	$3,4,5-(OCH_3)_3-C_6H_2$	H	H	0	-
34 a)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	8-Cl	0	-
b)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	7-Cl	0	-
c)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9-Br	0	-
d)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9-F	0	-
e)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9-CF ₃	0	-
f)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9-CH ₃	0	-
g)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	8-CH ₃	0	-
h)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	7-CH ₃	0	-

i)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9- C_6H_5	0	-
j)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9- OCH_3	0	-
k)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9- OC_2H_5	0	-
l)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9- NO_2	0	-
m)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	8- NO_2	0	-
n)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	10- CH_3	0	-
o)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	10- Cl	0	-
38	$-(CH_2)_3NHCH_3$	C_6H_5-	H	H	1	-
39	H	2-티에닐	H	H	0	-
40	H	3- "	H	H	0	-
41	H	2-피리디닐	H	H	0	-
42	H	3- "	H	H	0	-
43	H	4- "	H	H	0	-
44	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2-티에닐	H	H	0	-
45	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	3- "	H	H	0	-
46	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2-피리다닐	H	H	0	-
47	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	3- "	H	H	0	-
48	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	4- "	H	H	0	-
49 a)	H	C_6H_5-	4- CH_3	H	0	-
b)	H	C_6H_5-	3- CH_3	H	0	-
c)	H	C_6H_5-	2- CH_3	H	0	-
d)	H	C_6H_5-	2,3- $(CH_3)_2$	H		-
e)	H	C_6H_5-	2- OCH_3	H	0	-
g)	H	C_6H_5-	3- OCH_3	H	0	-
50 a)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	4- CH_3	H	0	-
b)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	3- CH_3	H	0	-
c)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	2- CH_3	H	0	-
d)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	2,3- $(CH_3)_2$	H	0	-
e)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	2- OCH_3	H	0	-
g)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	3- OCH_3	H	0	-
51 a)	H	2-F- C_6H_4-	H	H	0	-
b)	H	2-Cl- C_6H_4-	H	H	0	-
c)	H	2-Br- C_6H_4-	H	H	0	-
52 a)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2-F- C_6H_4-	H	H	0	-
b)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2-Cl- C_6H_4-	H	H	0	-
c)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	2-Br- C_6H_4-	H	H	0	-
53 a)	$-CH_2CH(CH_3)CH_2-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	0	푸마레이트

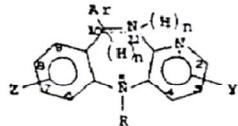
b)	$-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	0	푸마레이트
54 a)	$-(CH_2)_3-1-\text{플로리드}$	C_6H_5-	H	H	0	—
b)	$-(CH_2)_3-4-\text{에틸피페라진}-1-\text{일}$	C_6H_5-	H	H	0	—
56 a)	$-CH_3$	C_6H_5-	H	H	0	—
b)	$-CH_3$	$2-NO_2-C_6H_4-$	H	8-Cl	0	—
c)	$-CH_3$	$2-Cl-C_6H_4-$	H	8-Cl	0	—
d)	$-CH_3$	$2-Br-C_6H_4-$	H	8-Cl	0	—
57	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2-C(O)OCH_3$	C_6H_5-	H	H	0	—
58	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	9-OH	0	—
59	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	3-OH	H	0	—



35 a)	H	C_6H_5-	H	H	0	—
36 a)	H	C_6H_5-	H	H	0	—
37 a)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	0	푸마레이트
55 a)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	8-CH ₃	0	—
b)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	3-OCH ₃	H	0	—
c)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	0	—



35 b)	H	C_6H_5-	H	H	0	—
36 b)	H	C_6H_5-	H	H	0	—
37 b)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	0	푸마레이트
49 f)	H	C_6H_5-	1-CH ₃	H	0	—
50 f)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	1-CH ₃	H	0	—



35 c)	H	C_6H_5-	H	H	0	—
36 c)	H	C_6H_5-	H	H	0	—
37 c)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	C_6H_5-	H	H	0	푸마레이트

제제 및 투여

치료 목적으로 전술한 약리학적으로 무독한 일반식 (I_a) 또는 (II)의 화합물 유효량을 통상의 제제형으로 제조하여 인체에 투여하는데 예를들어 액제, 유제, 현탁제, 환제, 정제 및 캡슐제로 제조하여 경구 투여하고 멸균용액으로 제조하여 비경구 투여한다.

경구 투여할 수 있는 고체 담체로는 락토즈, 마그네슘 스테아레이트, 백도토, 슈크로즈, 탈크, 스테아르산, 젤라틴, 한천, 펙틴 또는 아라비아고무 등이 있다.

경구 투여할 수 있는 액체 담체로는 식물성 오일 및 물을 들수 있다.

근육내 투여할 수 있는 담체 또는 부형제는 살균된 비경구 투여가능한 액체(예 물)또는 비경구 투여가능한 오일(예. 앰플에 넣을 수 있는 아라키돈유) 등이다.

경증요법에 사용하거나 상대적으로 체중이 적은 환자에게 투여하는 경우 본 발명의 활성 성분을 소량사용할 수 있지만, 단위 용량은 5mg 또는 그 이상, 바람직하게는 10, 25, 50 또는 100mg 또는 그 이상의 용량으로 하루에 3회 내지 4회로 나누어 투여시키는 것이 바람직하며, 이는 상태의 긴박성, 사용되는 화합물 및 목적하는 결과 등에 따라 좌우된다. 단위 용량으로는 25 내지 200mg이 적당하고 좀 더 넓은 범위 내에서 사용량은 단위 용량당 약 10 내지 500mg이다. 일일용량은 일반적으로 약 0.3 내지 약 20mg/kg, 바람직하게는 0.5 내지 10mg/kg이다. 본 발명의 활성성분은 상술한 바와 같은 약리학적으로 활성을 가진 기타의 화합물과 혼합시킬 수 있다. 활성성분은 유효량 함유시켜야 하며, 즉 적당한 유효량을 사용되는데 복용형태로 만들어야 한다. 명백히 수회 단위용량형을 거의 동시에 투여할 수 있다. 정확한 매회 용량 및 일일용량은 내과의 또는 수의사의 기본 지침에 따라 결정할 수 있다.

하기 제제들은 본 발명의 약리학적 활성 성분을 대표하는 것들이다.

제제

1. 캡셀제

캡셀당 활성성분 10mg 및 50mg을 함유하는 제제를 제조한다. 보다 많은 양의 활성 성분을 사용하는 경우 락토즈의 양은 감소시킬 수 있다.

캡셀제에 사용하는 대표적인 배합물	캡셀당 10mg	캡셀당 50mg
활성성분(염으로서)	10	50
락토즈	259	219
전 분	126	126
마그네슘 스테아레이트		
총량	<u>4</u> 399	<u>4</u> 399

기타의 캡셀제는 바람직하게 하기와 같이 활성성분을 다량 함유한다.

성 분	캡셀당 100mg	캡셀당 250mg	캡셀당 500mg
활성성분(염으로서)	100	250	500
락토즈	214	163	95
전 분	87	81	47
마그네슘 스테아레이트			
총량	<u>4</u> 399	<u>6</u> 500	<u>8</u> 650

각각의 경우에, 활성성분을 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트를 균일하게 혼합하고 혼합물을 캡셀에 충전시킨다.

2. 정제

정제당 활성성분 5.0mg을 함유하는 정제의 대표적인 제제는 하기와 같다. 상기 제제는 인산이칼슘의 증량을 조절하여 기타의 활성성분에 대해 사용할 수 있다.

	정제당 mg
1. 활성성분	10.0
2. 옥수수전분	15.0
3. 옥수수전분(페이스트)	12.0
4. 락토즈	35.0
5. 인산이칼슘	132.0
6. 칼슘 스테아레이트	<u>2.0</u>
총량	202.0

1, 2, 4 및 5를 균일하게 혼합한다. 물중의 10%페이스트로서 3을 제조한다. 혼합물을 전분 페이스트로 과립화시키고 젖은 상태의 물질을 8메쉬체에 통과시킨다. 젖은 상태의 과립을 건조하고 12메쉬체를 통과시킨다. 건조된 과립을 칼슘 스테아레이트와 혼합하고 압착시킨다.

3. 주사제(2% 멸균용액)

	cc당
활성성분	20mg
보존제 (예. 클로로부탄올)	0.5mg

w/v %

주사용 증류수 적당량

용액을 제조하고 여과하여 청정하고 바이알에 충전하여 밀봉한 후 가압 멸균한다.

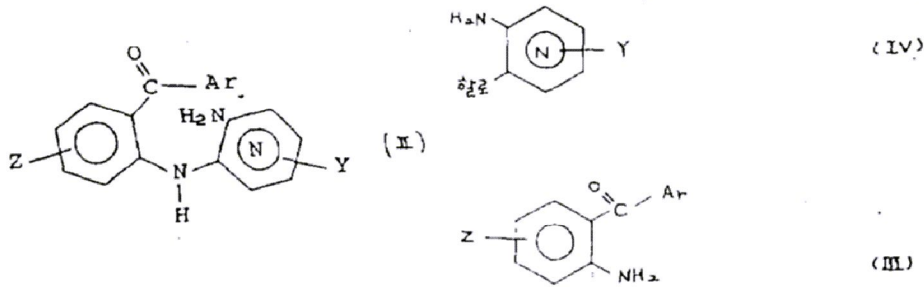
이 분야에 통상에 지식을 가진자들은 여러가지 변형 방법들을 잘 알고 있으며, 이를 본 발명의 범위 및 목적을 벗어나지 않는 한도내에서 본 발명 화합물, 조성물 및 방법에 적용시킬 수 있다. 따라서 본 발명은 첨부된 특허청구의 범위에 의해서만 제한됨을 이해해야 할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(Ⅳ)의 할로-아미노피리딘과 다음 일반식(Ⅲ)의 (아미노페닐)아릴메타논과의 혼합물을, 피리

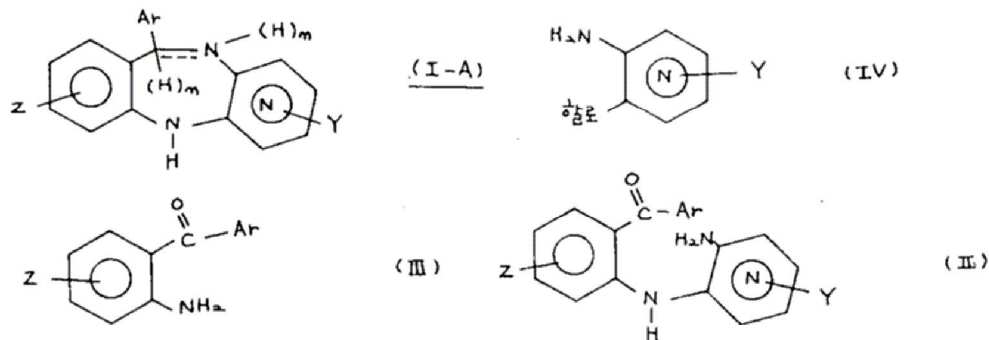
도벤조디아제핀으로 폐환시키는데 요구되는 시간 보다 짧은 시간동안 170° 내지 200℃에서 가열시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(II)의 [2-[(아미노피리디닐)아미노]페닐]아릴메타논을 제조하는 방법.



상기 일반식에서, Ar은 2,3 또는 4-피리디닐, 2-또는 3-티에닐, 페닐, 또는 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 래디칼로 치환된 페닐이고 : Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이며 : Y는 수소가거나, 저급알킬, 저급알콕시 및 하이드록시 중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 래디칼이다.

청구항 2

다음 일반식(IV)의 할로-아민 피리딘과 다음 일반식(III)의 (아미노페닐)아릴메타논과의 혼합물 또는 이들의 반응 생성물인 일반식(II)의 화합물을, 반응으로부터 물을 제거하는데 필요한 시간동안 및 조건하에서 가열하여 폐환시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I-A)의 리피도[1, 4]벤조디아제핀을 제조하는 방법.



상기 일반식에서, Ar은 2, 3 또는 4-피리디닐, 2 또는 3-티에닐, 페닐, 또는 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 래디칼로 치환된 페닐이고 : Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이며 : Y는 수소가거나, 저급알킬, 저급알콕시 및 하이드록시중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 2개의 래디칼이고 : n 은 0 또는 1이며, n이 0인 경우 점선은 이중결합을 의미한다.

청구항 3

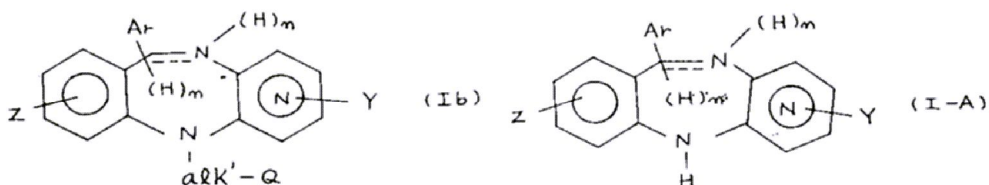
제 2 항에 있어서, 온도가 170° 내지 200℃인 방법.

청구항 4

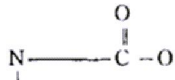
제 2항에 있어서, 물을 비양자성 용매중에서 환류하에 제거시키는 방법.

청구항 5

일반식(I-A)의 화합물을 할로-alk¹Q시약[여기에서 alk¹ 및 Q는 이하에서 정의하는 바와 같다]과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(Ib)의 화합물을 제조하는 방법.



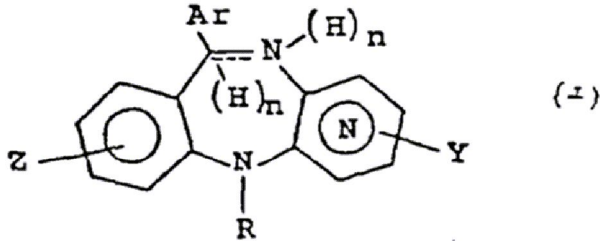
상기 일반식에서, Ar은 2, 3 또는 4-피리디닐, 2 또는 3-티에닐, 페닐, 또는 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 래디칼로 치환된 페닐이고, Q는 -N-(저급알킬)₂-1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-치환된-피페라진-1-일, 4-모르폴리노, 1-프탈이미



도, -저급알킬 -저급알킬 또는 할로이며, alk¹은 탄소수 1내지 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소이고, Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이며, Y는 수소이거나, 저급알킬, 저급알콕시 및 하이드록시 중에서 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 2개의 래디칼이고, n은 0 또는 1이고, n이 0인 경우 점선을 이중결합을 나타낸다.

청구항 6

일반식 (1)의 화합물 및 이의 산부가염.



상기 식에서 R은 수소, 저급알킬, -alk¹-NR¹R² 또는 $-\text{alk}^1-\text{N}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OC}_2\text{H}_5$ 이고, 여기에서 R¹ 및 R²는 수소, 저급알킬 또는 -C(O)O-저급알킬이거나, R¹ 및 R²가 인접한 질소 원자와 함께 1-프탈이미도, 1-피롤리디닐, 4-모르폴리노, 1-피페라지닐, 및 4-치환된 피페라진 -1-일로 이루어진 그룹중에서 선택된 헤테로 사이클릭 잔기를 형성할 수 있으며 : Ar은 2-,3- 또는 4-피리디닐, 2- 또는 3-티에닐 또는 페닐을 나타내거나, 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 동일하거나 상이한 1내지 3개의 래디칼에 의해 치환된 페닐이고 : alk¹은 탄소수 1 내지 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 나타내며 : Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이고 : Y는 수소이거나, 저급알킬, 저급알콕시 및 하이드록시중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 2개의 래디칼이며 : n은 0 또는 1이고, n이 0일 경우에 점선은 이중 결합이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, 8-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, 9-클로로-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 10

제6항에 있어서, 6-(4-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 11

제6항에 있어서, 6-(4-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 12

제6항에 있어서, 6-(4-메톡시페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 13

제6항에 있어서, 8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 14

제6항에 있어서, 8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 옥살레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 15

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 16

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 17

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-에탄아민인 화합물.

청구항 18

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-에탄아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 19

제6항에 있어서, 11-[3-(4-모르폴리닐)프로필]-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 20

제6항에 있어서, 11-[3-(4-모르폴리닐)프로필]-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 21

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 22

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 옥살레이트[1:1]인 화합물.

청구항 23

제6항에 있어서, 9-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 24

제6항에 있어서, 9-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 25

제6항에 있어서, 6-페닐-11-[3-(1-피페리디닐)프로필]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 26

제6항에 있어서, 6-페닐-11-[3-(1-피페리디닐)프로필]-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 27

제6항에 있어서, 6-(4-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 28

제6항에 있어서, 6-(4-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 29

제6항에 있어서, 8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-에탄아민인 화합물.

청구항 30

제6항에 있어서, 8-클로로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-에탄아민 옥살레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 31

제6항에 있어서, 8-클로로-11-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 32

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-(4-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 33

제6항에 있어서, N, N-디메틸-6-(4-메틸페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 34

제6항에 있어서, 6-(4-메톡시페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 35

제6항에 있어서, 6-(4-메톡시페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 36

제6항에 있어서, 6-(3-클로로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 37

제6항에 있어서, 6-(3-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 38

제6항에 있어서, 6-(4-플루오로페닐)-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 39

제6항에 있어서, 6-(4-플루오로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 40

제6항에 있어서, 11-[3-(1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)프로필]6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 41

제6항에 있어서, 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 42

제6항에 있어서, 6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 이염산염 반수화물인 화합물.

청구항 43

제6항에 있어서, N-[3-[6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-일]프로필]메탄이미드산 에틸 에스테르인 화합물.

청구항 44

제6항에 있어서, N-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 45

제6항에 있어서, N-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 이염산염인 화합물.

청구항 46

제 6항에 있어서, N-[3-[6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-일]프로필]카밤산 에틸 에스테르인 화합물.

청구항 47

제6항에 있어서, 5, 6-디하이드로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 48

제6항에 있어서, 5,6-디하이드로-N, N-디메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 이염산염 반수화물인 화합물.

청구항 49

제6항에 있어서, 8-클로로-6-(2-클로로-페닐-5,6-디하이드로-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 50

제6항에 있어서, 5, 6-디하이드로-N-메틸-6-페닐-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 51

제6항에 있어서, 6-(2-플루오로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b] [1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 52

제6항에 있어서, 6-(2-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b] [1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 53

제6항에 있어서, 6-(2-브로모페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b] [1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민인 화합물.

청구항 54

제6항에 있어서, 8-클로로-11-메틸-6-(2-니트로페닐)-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 55

제6항에 있어서, 8-클로로-6-(2-클로로페닐)-11-메틸-11H-피리도 [2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 56

제6항에 있어서, 6-(2-브로모페닐)-8-클로로-11-메틸-11H-피리도[2, 3-b][1, 4]벤조디아제핀인 화합물.

청구항 57

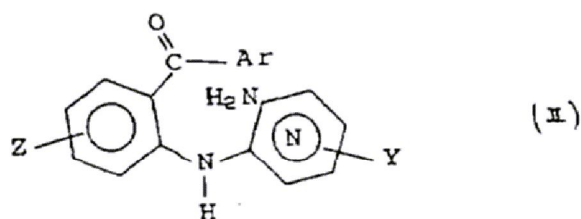
제6항에 있어서, 6-(3-클로로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b] [1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 푸마레이트[1 : 1]인 화합물.

청구항 58

제6항에 있어서, 6-(4-플루오로페닐)-N, N-디메틸-11H-피리도[2, 3-b] [1, 4]벤조디아제핀-11-프로판아민 염산염 반수화물인 화합물.

청구항 59

일반식(II)의 화합물 및 이의 약제학적으로 무독한 산부가염.



상기 식에서, Ar은 2,3 또는 4-피리디닐, 2 또는 3-티에닐 또는 페닐이거나, 할로, 저급알킬, 저급알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로중에서 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 래디칼로 치환된 페닐이고, Z는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 니트로이며, Y는 수소이거나, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시중에서 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 2개의 래디칼이다.

청구항 60

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]페닐메타논인 화합물.

청구항 61

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-클로로페닐]페닐메타논인 화합물.

청구항 62

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](4-메틸페닐)메타논인 화합물.

청구항 63

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-5-클로로페닐] (2-클로로페닐)메타논인 화합물.

청구항 64

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-3-클로로페닐]페닐메타논인 화합물.

청구항 65

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]-4-플루오로페닐]페닐메타논인 화합물.

청구항 66

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](3-클로로페닐)메타논인 화합물.

청구항 67

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐](4-플루오로페닐)메타논인 화합물.

청구항 68

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-트리플루오로메틸페닐)메타논인 화합물.

청구항 69

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(3-플루오로페닐)메타논인 화합물.

청구항 70

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-플루오로페닐)메타논인 화합물.

청구항 71

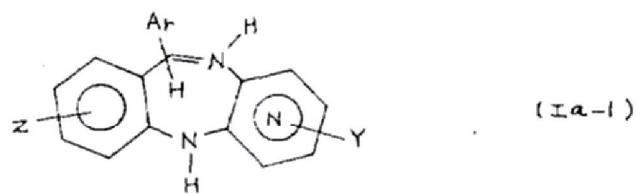
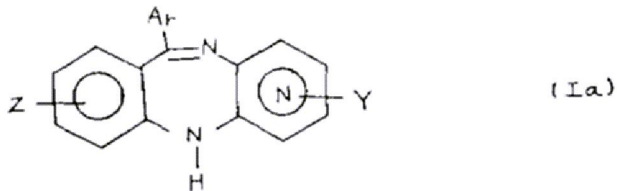
제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-클로로페닐)메타논인 화합물.

청구항 72

제59항에 있어서, [2-[(3-아미노-2-피리디닐)아미노]페닐]-(2-브로모페닐)메타논인 화합물.

청구항 73

제2항에 있어서, 생성된 일반식 (1a)의 화합물을 계속해서 나트륨 시아노보로하이드린으로 환원시켜 일반식 (1a-1)의 화합물을 수득하는 방법.



상기 식에서, Ar, Z 및 Y는 제 2항에서 정의한 바와 같다.