

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 487/04

(45) 공고일자 1985년04월08일
(11) 공고번호 85-000472

(21) 출원번호	특1984-0004388(분할)	(65) 공개번호	특1985-0001463
(22) 출원일자(22) 출원일자	IND="분할">1984년07월24일	(43) 공개일자	1985년03월18일
(62) 원출원	특허 특1980-0003960 원출원일자 : 1980년10월15일		
(30) 우선권주장	7935846 1979년10월16일 영국(GB)		
(71) 출원인	릴리 인더스트리얼스 리미티드 케네스 윌리엄 헨리 맥베이 영국 런던 하노버 스퀘어 릴리 하우스(우편번호 더블유 1알 0피에이)		

(72) 발명자 지반 쿠마 차크라바티
영국 서레이 캠버얼리 프림리 홀리 헛지로드 3
테렌스 미첼 호텐
영국 햄프셔 판보로우 코브 웨스트 히스로드 134

(74) 대리인 이훈

심사관 : 최규팔 (특자공보 제1059호)

(54) 벤조디아제핀 화합물의 제조방법

요약

내용 없음.

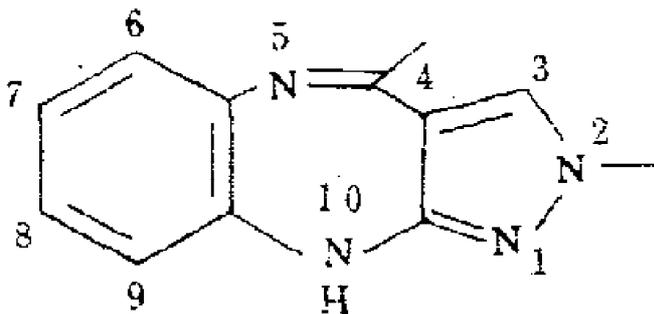
명세서

[발명의 명칭]

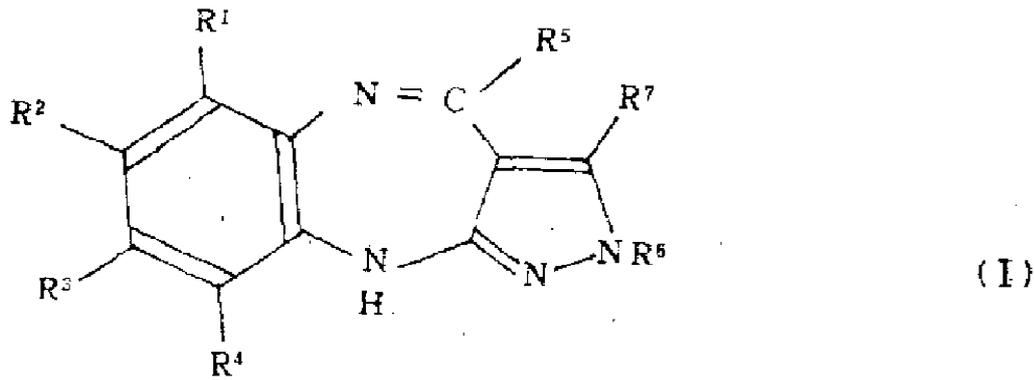
벤조디아제핀 화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

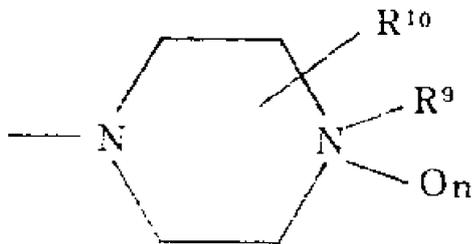
본 발명은 의약품 벤조디아제핀 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 약학적 성질을 갖는 트리싸이클 화합물은 이미 연구되어 왔으며 이들은 두 벤젠핵으로 이루어지는 형이 주를 이루고 있다. 본 명에서는 다음과 같은 구조식을 갖는 새로운 화합물을 개발했다.



본 발명의 화합물 또는 이의 산부가염은 다음과 같은 일반식(I)을 갖는다 :



상기식에서 R^1 , R^2 , R^3 와 R^4 는 각기 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-4} 알킬, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알카노일, 니트로, 아미노, C_{2-4} 아실아미노, 시아노, 히드록실 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알콕시 또는 일반식 $-SO_2N(R^8)_2$, $-SO_2R^8$ 또는 $-SO_2R^8$ 기(여기서 R^8 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 임의로 치환된 페닐을 나타내고 ; R^5 는 다음 일반식 :

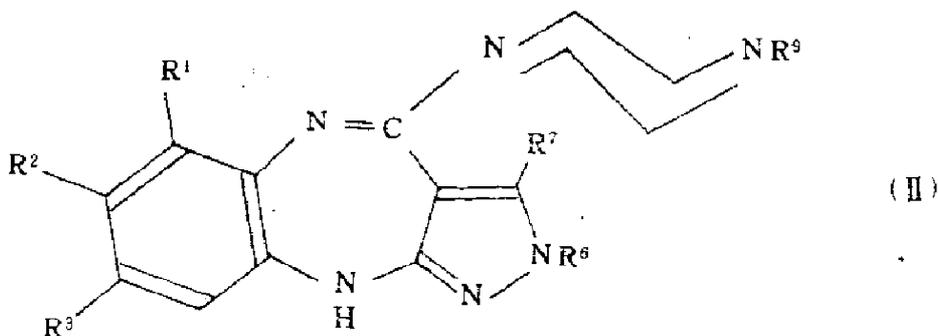


[상기식에서 R^9 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-4} 시클로알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{1-4} 알카노일, 벤질, 시아노 또는 임의로 치환된 페닐이고 R^{10} 은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이고 n 은 0 또는 1이다) ; R^6 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 벤질, C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 카르보알콕시 또는 벤조일이고, R^7 은 R^6 중의 하나 또는 할로겐, 니트로, 시아노, 아미노 또는 C_{1-4} 아실아미노이다]

일반식(I)의 화합물은 좋은 생리학적 성질을 가지며 본 발명은 의약품으로 사용되는 일반식(I)의 화합물을 포함하여, 특히 중추신경계질환을 치료하는데 유용하다.

일반식(I)의 화합물은 R^1 , R^2 와 R^3 가 각기 수소, C_{1-4} 알킬, 알켄일, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, 니트로, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로 알킬설폰일 또는 페닐설폰일이고, R^4 가 수소이고, R^6 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 알킬 또는 벤질이고, R^7 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, R^9 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬 또는 벤질이고, R^{10} 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물이 좋다.

화합물은 하기 일반식(II)의 화합물 또는 이의 산부가염의 바람직하다 :



(상기식에서 R^1 , R^2 와 R^3 는 각기 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, 니트로, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오 또는 페닐설폰일이고, R^6 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬

또는 벤질이고, R^7 은 수소 또는 C_{1-10} 알킬이고, R^9 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬 또는 벤질을 나타낸다)

일반식(II)의 화합물중 R^1 , R^2 와 R^3 가 각기 수소, 할로겐 또는 C_{1-4} 할로알킬을 나타내고, R^6 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-4} 알킬이고, R^7 이 수소이고, R^9 이 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬 또는 벤질인 화합물이 바람직하고, 특히 R^9 이 수소인 화합물이 바람직한 화합물을 제조하는데 중간물질로서 유용하다.

일반식(II)으로 표시된 화합물중에서 다음과 같은 특징을 하나 또는 그 이상을 갖는 화합물이 다음 열거된 바와 같이 가장 바람직한 화합물이다 :

(1) R^2 가 불소, 염소 또는 취소와 같은 할로겐 치환기이고, R^1 과 R^3 가 수소이고, (2) R^2 와 R^3 가 둘다 할로겐, 특히 불소 또는 염소이고, R^1 이 수소이고, (3) R^3 가 할로겐 특히 불소이고, R^1 과 R^2 가 수소이고, (4) R^6 가 C_{1-4} 알킬 특히 메틸 또는 에틸이고, (5) R^7 이 수소이며, (6) R^9 이 메틸일때이다.

바람직한 화합물을 몇가지 예를 들면 다음과 같다 :

7-브로모-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

7-클로로-2-에틸-2,10-디하이드로-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

7-클로로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

7,8-디클로로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

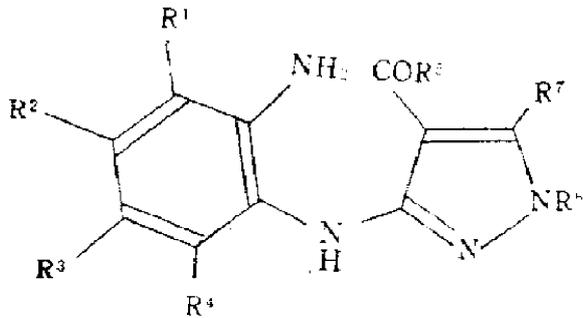
7-플루오로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

8-플루오로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

상기식에서 " C_{1-10} 알킬"이란 1-10개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 뜻하며, 예를 들면 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 제 2 부틸, 이소부틸 제 3 부틸, 펜틸과 헥실이 있다. 바람직한 알킬기는 " C_{1-4} 알킬"이고, " C_{1-4} 할로알킬"이란 하나 또는 그 이상, 바람직하기는 3개의 할로겐원자에 의하여 치환된 알킬기를 뜻하며, 예를들면 트리플루오로메틸이 있다. " C_{1-4} 알콕시"와 " C_{1-4} 알킬티오"는 산소 또는 유황 원자를 통하여 환원자에 결합된 C_{1-4} 알킬기를 뜻하며 " C_{1-4} 할로알콕시"는 하나 또는 그 이상의 할로겐 원자에 의하여 치환된 C_{1-4} 알콕시기를 뜻하며, 바람직하기는 3개의 할로겐 원자에 의하여 치환된 것인데 예를 들면 트리플루오로메톡시가 있다. " C_{1-4} 카르보알콕시"란 카르보닐기를 통하여 환원자에 결합된 C_{1-4} 알콕시기를 뜻하고, " C_{1-4} 알카노일"은 R^{11} 이 C_{1-4} 알킬인 일반식 $R^{11}CO$ 의 기와 포르밀기를 뜻한다. " C_{2-4} 알켄일"이란 비닐, 알틸과 부틸일과 같은 기를 나타낸다. "아미노"란 모노- C_{1-4} 알킬아미노와 디- C_{1-4} 알킬아미노기와 같은 치환된 아미노 기와 일반식 $-NH_2$ 의 기를 나타낸다. " C_{2-4} 아실아미노"란 C_{2-4} 아실기 특히 아세틸에 의하여 치환된 아미노기를 뜻한다. " C_{3-7} 시클로알킬"이란 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸과 같이 환에서 3-7개의 탄소원자를 갖는 포화환을 뜻하는데, 이는 1-4개의 탄소원자를 갖는 알킬쇄를 통하여 " C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬기"에서 환에 결합될 수 있다. "임의로 치환된 페닐"이란 하나 또는 그 이상의 기, 예를들면 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알킬 C_{1-4} 알콕시 또는 니트로에 의하여 치환 또는 비치환된 페닐기를 뜻한다. 이러한 치환기의 몇몇을 예를들면 염소, 트리플루오로메틸, 메틸과 메톡시가 있다.

상술한 바와같이 본 발명의 화합물은 이들의 유리염기 및 산부가염형태로도 유용하며, 산부가염은 무기산, 예를들어 염산, 취산, 질산, 황산 또는 인산이나 유기카르복실산, 예를들어 글리콜산, 만레인산, 히드록시말레인산, 푸마린산, 농금산, 주석산, 구연산 또는 젓산이나 유기설폰산 예를들어 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-히드록시에탄 설폰산, 톨루엔-p-설폰산 또는 나프탈렌-2-설폰산과 같은 유기산인 적합한 산과의 약학적으로 수용할 수 있는 비독성부가염이 바람직하다. 약학적으로 수용할 수 있는 산부가염외에 다른 염, 예를들어 피크린산 또는 수산과의 염도 산부가염의 범위에 포함되는데, 그 이유는 이들이 화합물을 정제하거나 다른 약학적으로 수용할 수 있는 산부가염을 제조하는데 중간생성물로서 사용되거나, 염기의 확인, 특성 또는 정제에 유용하다.

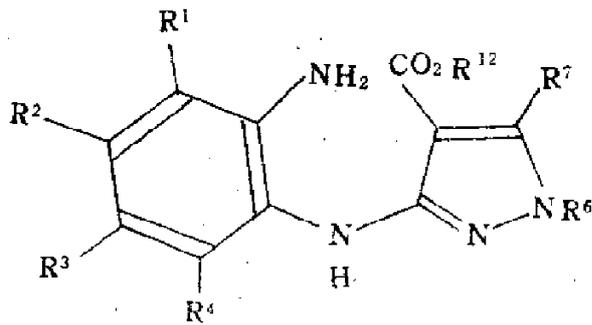
본 발명은 일반식(IV)의 화합물을 폐환시키고 경우에 따라 R^6 또는 R^9 이 수소이면, 일반식 R^6X 또는 R^9X (여기서 X는 이탈기)의 화합물과 반응시키고, n이 0이면 산화시켜서 제조함을 특징으로하는 상기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 산부가염의 제조방법을 제공한다.



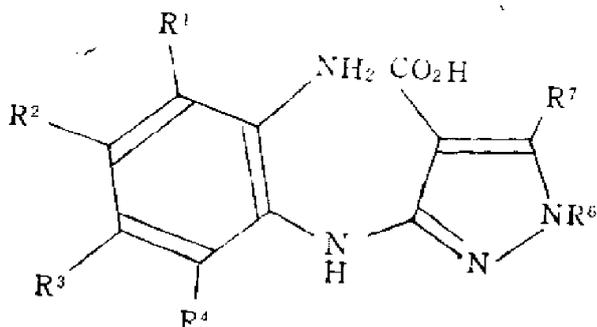
(IV)

상기 반응에서 일반식(IV)의 화합물은 적합한 촉매와 용매에서 150-200°C의 온도를 사용하여 폐환시킨다. 일반식(IV)의 화합물은 단리없이 통상 제조한다. 상기 반응에 의하여 제조된 화합물이 R⁶ 또는 R⁹이 수소인 화합물일때, 더 반응시켜서 본 발명의 다른 화합물을 만들 수 있다. 예를들면 R⁶가 수소일때 일반적인 알킬화 또는 아실화방법으로 화합물을 R⁶X(여기서 X는 이탈기)와 반응시킬 수 있다. 화합물을 에탄올과 같은 적합한 불활성 용매에 용해시키고 일반식 R⁶X의 시약을 가한 다음, 반응 혼합물을 염기의 존재하에서 역류하에 가열시킨다. X기는 염소, 취소 또는 옥소와 같은 적합한 반응원자 또는 토실 또는 메실과 같은 반응기이다. 그리고 R⁹이 수소일때, 화합물을 불활성 용매와 용기의 존재하에 일반식 R⁹X의 시약과 반응시킬 수 있다. 상기 반응에 의하여 제조된 화합물이 n가 0인 것일때, 이를 산화시켜 본 발명의 다른 화합물 즉 n이 1인 대응하는 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 산화제는 예를들어 m-클로로퍼벤조인산이고, 반응은 예를들어 디클로로메탄과 같은 불활성 용매에서 -10°C-+10°C의 온도에서 행하는 것이 바람직하다. 상기방법에 의하여 제조된 일반식(I)의 화합물은 일반적인 방법을 사용하여 단리시키거나 이들의 대응하는 산부가염으로 변환시킨다.

상기 반응에서, 일반식(IV)의 화합물은 새로운 화합물이다. 이들은 아니솔과 같은 적합한 용매에서, 30°-120°C의 온도, 예를들어 100°C의 온도로 가열하고 촉매로 TiCl₄를 사용하여 일반식 R⁵H의 아민과 다음 일반식(V)의 화합물을 반응시키거나 또는 다음 일반식(V) 또는 (VI)의 화합물로 부터 일반적인 방법에 의하여 단리시키지 않은 상태로 제조할 수 있다.



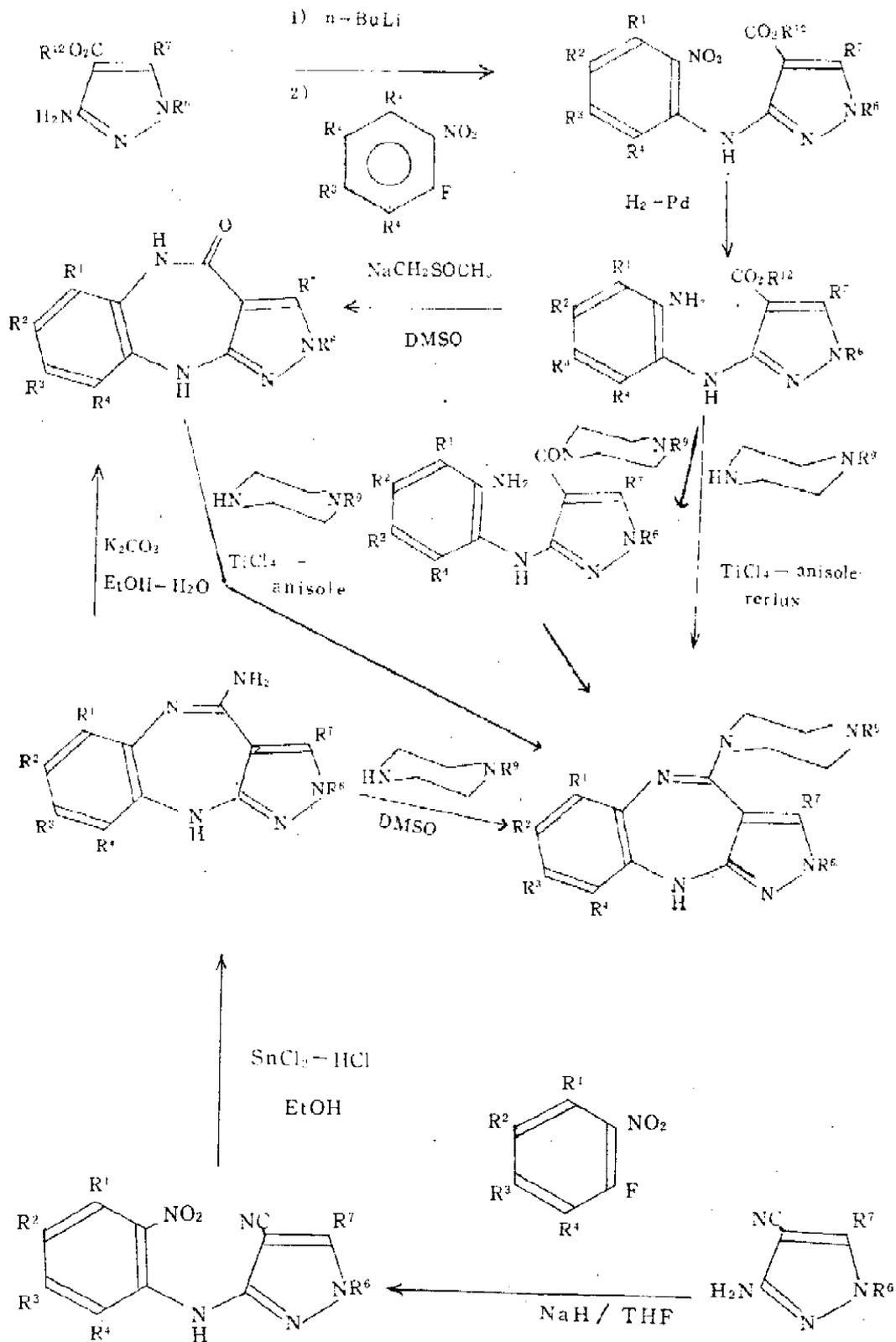
(V)



(VI)

방향족 핵상에서 친전자적 치환을 일반식(I) 또는 (IV)의 화합물상에서 일반적인 방법으로 행하여 다른 유도체를 제조할 수 있다. R¹, R², R³ 또는 R⁴가 아미노인 일반식(I)의 생성물을 일반적인 방법으로 아실화 또는 알킬화하여 대응하는 아실아미노 또는 알킬아미노 유도체를 형성시킨다.

본 발명의 대표적인 화합물의 제조를 예를 들어 설명하면 다음 반응식과 같고, 여기서 4-(4-알킬-1-피페라진일)-2,10-디하이드로피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀을 제조하는 데는 여러가지 방법이 있음을 알 수 있다.



본 발명의 화합물은 공지의 시험방법에 의하여 입증된 바와 같이 유용한 중추신경계 활성을 가지며, 예를들어, 쥐의 행동연구에서 보면 다음 실시예에 서술된 본 발명의 화합물은 12.5-200mg/kg P.O.의 투약으로 체온을 저하시키고 활동성을 감소시킴을 관찰했다. 정신약리학(1975) 45-151-155에 서술된 방법과 유사한 방법으로 국부에 도파민을 주사하여 행동의 과민성이 나타날때, 바람직한 화합물로 다음과 같이 계속투약하여 시험했다. 강경증(強硬症)을 나타내는 시험에서 반응이 없으므로 이 시험에서 관찰한 활동면에서, 이들 화합물이 유용한 중추신경계 활성을 가지며 불필요한 부작용도 없음을 나타낸다. 일반적인 중추신경계 약제는 불필요한 특징을 가지고 본 발명에 따른 화합물에서는 부작용이 없이 우수한 효력을 나타냄을 알 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 신경약리학(1979) 18 689-695에 서술된 시험으로 입증된 바와같이 예상외의 불안증을 갖는다. 일반식(1)의 화합물과 이의 산부가염은 신경안정성, 진정성, 근육완화성, 안정성, 항-구토성을 갖는 효능있는 화합물이다. 저독성을 갖는 화합물의 이러한 성질은 가벼운 불안상태와 정신분열증과 급성조병과 같은 종류의 정신병

을 치료하는데 유용하다.

본 발명의 화합물은 넓은 투약범위로 사용하는데, 실제 투약량은 사용될 화합물, 치료할 상태와 치료할 포유동물의 형과 크기와 같은 요인에 따른다. 그러나 필요한 투약량은 매일 0.5-50mg/kg의 범위내이며 예를들면 성인을 치료하는데 매일 5-500mg의 투약량을 사용해야 한다.

본 발명의 화합물은 경구 또는 주사에 의하여 투약하며, 이를 위해서는 약학적 조성물형태로 통상 만든다. 이러한 조성물은 약학분야에서 잘 알려진 방법으로 제조되고 최소한 하나의 활성 화합물을 갖는다. 따라서 본 발명에서는 약학적으로 수용할 수 있는 담체와 함께 활성성분으로서 일반식(1)의 화합물을 갖는 약학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물을 제조하는데 있어, 활성성분을 통상 담체와 혼합하거나 또는 담체로 희석시키거나 캡슐, 사킷트, 종이 또는 기타 용기의 형태로 된 담체로 밀봉시킨다. 담체를 희석제로 사용할때, 이는 활성성분에 대해 부형제, 기초제 또는 매체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질이 좋다. 적합한 담체를 몇가지 예를 들면 유당, 포도당, 서당, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아라비아고무, 인산칼슘, 알지네이트, 트라가칸스, 젤라틴, 시럽, 메틸셀룰로오스, 메틸 및 프로필-히드록시벤조에이트, 활석, 스테아린산 마그네슘 또는 광유가 있다. 필요에 따라 본 발명의 조성물은 환자에 투약한후 활성성분을 빠르고 지속적으로 해제되도록 만들 수 있다.

투약방법에 따라서, 전술한 조성물은 경구용으로 정제, 캡슐 또는 현탁액형태로, 비경구용으로는 주사용액으로 또는 좌약으로 만든다. 조성물을 투약단위형태, 즉 활성성분을 1-200mg, 통상 5-100mg을 함유하는 투약단위로 만든다.

본 발명을 실시예를 들어 설명하면 다음과 같다.

[실시예 1]

에틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트

건성 테트라하이드로푸란(250ml)에 용해된 에틸 3-아미노-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트 용액 [Helv. Chim. Acta(1959) 42 349] (17g)을 -10°C에서 질소하에 교반하고, n-부틸리튬(헥산에 용해된 75ml의 1.84몰용액)을 -10° ~ -15°C에서 가하고, 혼합물을 10분동안 -15°C에서 교반하고 건성테트라하이드로푸란(50ml)에 용해된 2,5-디플루오로니트로 벤젠(16g)을 -15° -10°C에서 가한다. 용액을 실온까지 가열하고 1시간동안 교반한다. 잉크-청색용액을 500ml의 염산(2M)과 얼음-염수의 1 : 1 혼합물에 붓고, 클로로포름(3×250ml)으로 추출하고, 물(2×250ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 증발건조시킨다. 백돌색 잔유물을 에탄올(800ml)로 결정하면 융점 162°C를 갖는 본 화합물을 얻는다.

상기 방법을 사용하여 다음 화합물을 제조한다. 각 경우에 재결정용매는 괄호에 표시했다.

에틸 1-메틸-3-(4,5-디플루오로-2-니트로아닐리노)피라졸-4-카르복실레이트, 융점 141°C(이소프로판올)

에틸 1-메틸-3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)피라졸-4-카르복실레이트, 융점 136°C(에탄올)

에틸 1-메틸-3-(2-니트로-4-트리플루오로메틸아닐리노)피라졸-4-카르복실레이트, 융점 158°C(이소프로판올)

에틸 3-(5-플루오로-2-니트로아닐리노)-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트, 융점 165°C(에탄올)

에틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-1-(1-프로필)피라졸-4-카르복실레이트, 융점 109°C(에탄올)

에틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-1-(1-메틸에틸)피라졸-4-카르복실레이트, 융점 106.5°C(에탄올)

에틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-1-(1-헥실)피라졸-4-카르복실레이트, 융점 73°C(에탄올)

에틸 3-(2-니트로아닐리노)-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트, 융점 146°C(이소프로판올)

[실시예 2]

에틸 1,5-디메틸-3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)피라졸-4-카르복실레이트

에틸 3-아미노-1,5-디메틸피라졸-4-카르복실레이트(5.5g) 2,5-디플루오로니트로벤젠(6.6g)과 무수 탄산칼슘(8.9%)을 20시간동안 70°C에서 건성 질소하에 디메틸설폭사이드(60ml)에서 교반하고, 혼합물을 300ml의 얼음-냉각된 묽은 염산에 붓고, 클로로포름(3x)으로 추출하고, 물(3x)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 용매를 감압하에 증발시킨다. 황색-갈색 잔유물을 에탄올로 결정하면 융점 174°C를 갖는 복화합물을 얻는다.

[실시예 3]

에틸 3-(2-아미노-4-트리플루오로메틸아닐리노)-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트

에틸 1-메틸-3-(2-니트로-4-트리플루오로메틸아닐리노)피라졸-4-카르복실레이트(9.2g)를 목탄(1.0g) 상의 10% 팔라듐위에서 초산에틸(200ml)과 에탄올(50ml)의 혼합물로 60p.s.i.에서 수소화시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고 용매를 증발시키고, 잔유물을 사염화탄소로 결정하면 융점 162°C의 본 화합물을 얻는다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트

에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1,5-디메틸피라졸-4-카르복실레이트

에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트
 에틸 3-(2-아미노-5-플루오로아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트
 에틸 3-(2-아미노-4,5-디플루오로아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트
 에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1-(1-프로필)피라졸-4-카르복실레이트
 에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1-(1-메틸에틸) 피라졸-4-카르복실레이트
 에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1-(1-헥실)피라졸-4-카르복실레이트
 에틸 3-(2-아미노아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트

[실시예 4]

4-메틸-1-[3-(2-아미노-4-트리플루오로메틸아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르보닐]피페라진

에틸 3-(2-아미노-4-트리플루오로메틸아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트(4.75g)를 N-메틸피페라진(25ml)과 아니솔(65ml)의 혼합물에서 교반하고, 아니솔(20ml)에 용해된 사염화티타늄용액(4.2ml)을 가하고, 혼합물을 질소하에 30분동안 65°C에서 교반하고, 이소프로판올(25ml)과 0.88암모니아용액(25ml)의 혼합물을 가하고 교반된 혼합물을 25°C로 냉각시킨다. 침전물을 여과하여 제거하고, 초산에틸로 세척하고, 혼합여과물을 물(3x)로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고 잔유물을 아세토니트릴로 결정하면 융점 170°C의 본 화합물을 얻는다.

[실시예 5]

2-에틸-7-플루오로-2,10-디하이드로-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀

에틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트(2.64g)를 -메틸피페라진(12.5ml)과 아니솔(50ml)의 혼합물에 용해시키고 아니솔(12ml)에서 사염화티타늄(3ml)을 적가하고, 교반된 용액을 24시간동안 건조 질소가스하에서 환류하에 가열한다. 혼합물을 60°C로 냉각시키고 이소프로판올(10ml)과 0.88암모니아용액(10ml)의 혼합물을 주의하여 첨가한다. 이 혼합물을 1시간이상 실온까지 냉각시킨 다음, 슬라이드의 패드로 여과하고, 초산에틸로 세척한다. 여과물을 물(3x)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 용매를 제거한다. 잔유물을 플로리실의 짧은 컬럼으로 여과하고, 초산에틸로 용출시킨다. 용매를 제거한후 아세토니트릴로 결정화하면 융점 81°C의 본 생성물을 얻는다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

7-플루오로-2,10-디하이드로-2,3-디메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 192°C(아세토니트릴)

7-플루오로-2,10-디하이드로-2,3-디메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 234°C(아세토니트릴)

7-클로로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 107-109°C(아세토니트릴)

8-플루오로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 192°C(아세토니트릴)

7,8-디플루오로-2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 214°C(아세토니트릴)

7-플루오로-2,10-디하이드로-4-(4-메틸-1-피페라진일)-2-(1-프로필) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 146°C(아세토니트릴)

7-플루오로-2,10-디하이드로-2-(1-메틸에틸)-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 74-76°C(시클로헥산-n-헥산)

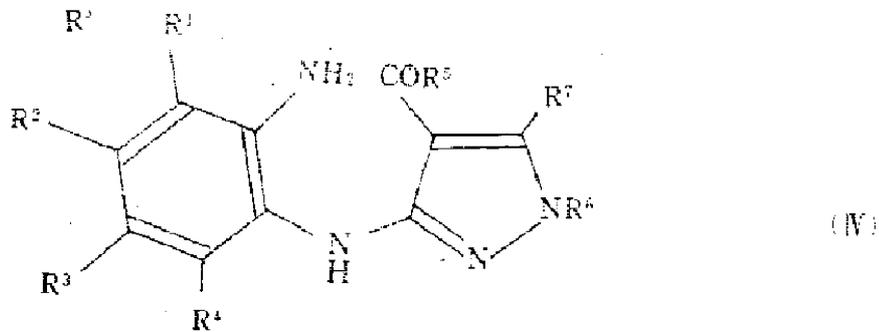
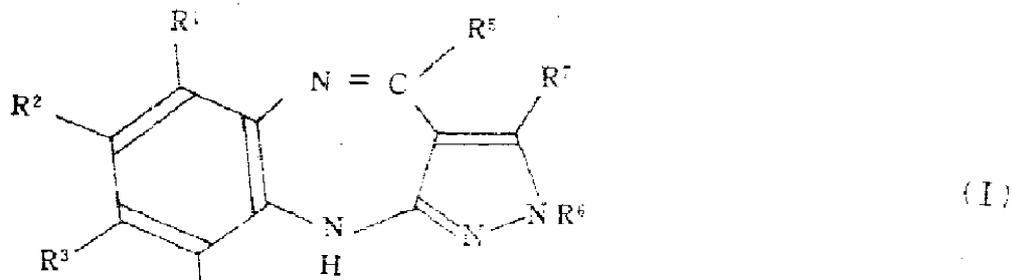
7-플루오로-2-(1-헥실)-2,10-디하이드로-4-(4-메틸-1-피페라진일) 피라졸로[3,4-b][1,5] 벤조디아제핀, 융점 99°C(시클로헥산-n-헥산)

2,10-디하이드로-2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)피라졸로[3,4-b][1,5]벤조디아제핀, 융점 212°C(아세토니트릴)

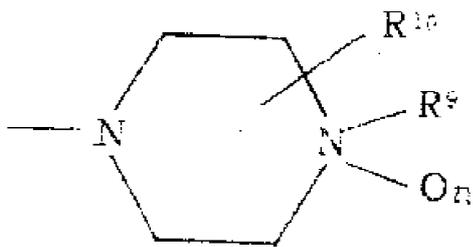
(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(IV)의 화합물을 폐한시킨 다음 R⁶ 또는 R⁹가 수소인 일반식 R⁶X 또는 R⁹X(여기서 X는 이 탈기)의 화합물과 각각 반응시키거나, 산화시켜 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 산부가염을 제조하는 방법.



[상기식들에서 R^1 , R^2 , R^3 와 R^4 는 각기 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알카노일, 니트로, 아미노, C_{2-4} 아실아미노, 시아노, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 할로알콕시, 또는 일반식 $-SO_2N(R^8)$, $-SO_2R^8$ 또는 $-SO_3R^8$ (여기서 R^8 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 임의로 치환된 페닐이다)기를 나타내며 ; R^5 는 다음 일반식 :



[상기식에서 R^9 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{1-4} 알카노일, 벤질, 시아노 또는 임의로 치환된 페닐이고, R^{10} 은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이고 n 은 0 또는 1이다)의 기이고 ; R^6 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 벤질, C_{1-6} 알카노일, C_{1-4} 카르보알콕시 또는 벤조일이고 ; R^7 는 R^6 중의 하나 또는 할로겐, 니트로, 시아노, 아미노 또는 C_{1-4} 아실아미노이다]