

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 487/04

(45) 공고일자 1984년07월13일
(11) 공고번호 특1984-0000992

(21) 출원번호	특1984-0002838(분할)		
(22) 출원일자(22) 출원일자	IND="분할">1984년05월24일		
(62) 원출원	특허 특1980-0003823 원출원일자 : 1980년10월04일		
(30) 우선권주장	8971/79	1979년10월04일	스위스(CH)
	8972/79	1979년10월04일	스위스(CH)
	10664/79	1979년11월30일	스위스(CH)
	10665/79	1979년11월30일	스위스(CH)
	5716/80	1980년07월25일	스위스(CH)
(71) 출원인	에프.호프만-라 룩슈 앤드 캄파니 아크티엔 게젤샤프트 쿠르트 네셀보쉬, 한스 스투클린 스위스연방 바슬 그렌자허 스트라세 124-184에프 호프만-라 룩슈 앤드 캄파 니 아크티엔 게젤샤프트 한스 스투클린 스위스연방 바슬 그렌자허 스트라세 124-184		
(72) 발명자	월리 헤플리 스위스연방 라이나흐 4153, 운터러 레베르그 베크 125 월터 헝글러 스위스연방 마그덴 4465, 임 스티글러 32 에밀리오 키부르츠 스위스연방 라이나흐 4153, 운터러 레베르그 베크 127 한스 뮐러 독일연방공화국 인츠링엔 7851, 운터러 바젤블리크 31 로렌조 피에르 스위스연방 리이헨 4125, 부르크 스트라세 58 페타폴크 스위스연방 비닝겐 4102, 홀레홀츠 베크 59 맥스 그레케 스위스연방 라이나흐 4153, 부루더홀츠 스트라세 47		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : **최규팔 (책자공보 제950호)**

(54) 이미다조디아제핀 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

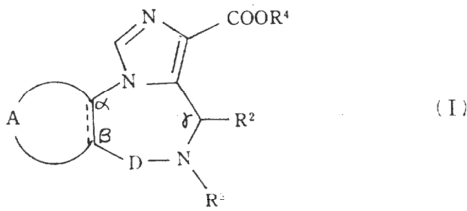
[발명의 명칭]

이미다조디아제핀 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

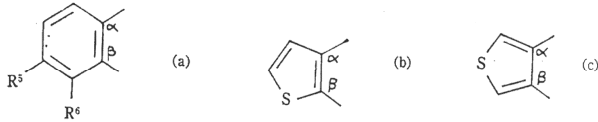
본 발명은 하기 일반식(I)의 신규이미다조[1,5-a] [1,4]디아제핀 유도체 및 제약학상 허용되는 이들

의 산부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기 일반식에서

A는 α 및 β 로 나타낸 두개의 탄소원자와 함께 하기(a), (b) 및 (c) 그룹중의 한 그룹을 나타내며,



점선은 그룹 (a) 및 (b)에서의 이중결합을 나타내고,

D는 $>C=O$ 또는 $>C=S$ 이고,

R^4 는 메틸, 에틸, 이소프로필이며 또는 2-하이드록시에틸이며,

R^5 는 수소, 트리플루오로메틸 또는 할로겐이고,

R^6 는 수소, 트리플루오로메틸, 할로겐 또는 저급알킬이고,

R^2 는 수소이고,

R^3 는 수소 또는 저급알킬이거나,

R^2 및 R^3 는 함께 트리메틸렌 또는 프로페닐렌을 나타내며,

γ 로 표시된 탄소원자는 S- 또는 R- 배위를 갖는다.

상기에서 언급한 화합물은 신규이며, 유용한 약물역학적 특성을 나타낸다.

본 발명의 목적은 일반식 (I) 화합물과 제약학상 허용되는 이의 산부가염 그자체, 제약학상 유효한 물질로서의 이들 화합물의 제조방법, 이들 화합물 제조시의 중간 생성물, 일반식 (I) 화합물이나 제약학상 허용되는 이의 산부가염을 함유하는 약제, 이러한 약제류의 제조방법, 및 질병 치료 또는 예방용으로서의 일반식 (I)의 화합물이나 제약학상 허용되는 이의 산부가염의 용도에 관한 것이다.

본 명세서에서 사용하는 바와같이, “저급-알킬”이란 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급부틸, 3급부틸등과 같은, 탄소수 7개까지, 바람직하게는 4개까지 함유하는 직쇄 또는 측쇄포화 탄화수소그룹을 나타내며 그 예로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급부틸 및 3급 부틸 등이 있다. “할로겐”이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

R^4 는 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 것이 바람직하다.

R^2 가 수소일 경우, R^3 는 메틸인 것이 바람직하다. R^2 및 R^3 가 함께 트리메틸렌일 경우에는 일반식 (I)에서 γ 로 표시된 탄소원자는 S- 배위를 갖는 것이 바람직하다.

기호 A는 바람직하게는 그룹(a)인 것이 바람직하며, 이때 점선은 이 그룹에 존재하는 이중결합을 의미한다. 그룹(a)에서, R^5 는 수소 또는 불소인 것이 바람직하며, R^6 는 수소, 불소, 염소 또는 메틸인 것이 바람직하며, R^5 와 R^6 중 적어도 하나는 수소인 것이 바람직하다.

특히 바람직한 일반식 (I)의 화합물은 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a]-[1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트이다.

특히 바람직한 일반식 (I)의 화합물은 하기와 같다 :

에틸 7-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조-[1, 5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 7-클로로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5- a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 (S)-8-클로로-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트,

에틸(R, S)-11,13a-디하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]-피롤로 [2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트 및

에틸(R, S)-8-플루오로-11,13a-디하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트.

그외의 바람직한 일반식(I)의 화합물은 하기와 같다 :

에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

메틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조-[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트, 이소프로필 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조-[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

메틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

이소프로필 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 5,6-디하이드로-5,7-디메틸-6-옥소-4H-이미다조-[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸(S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트,

메틸(S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트,

이소프로필(S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트,

에틸(S)-7-플루오로-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트,

에틸(S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-8-메틸-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트,

에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-티옥소-4H-이미다조-[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-티옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트,

메틸(S)-10,11,12,12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c]피롤로[1,2-a]티에노[3,2-e][1,4]디아제핀-1-카복실레이트,

에틸(S)-10,11,12,12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c]피롤로[1,2-a]티에노[3,2-e][1,4]디아제핀-1-카복실레이트,

메틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a]-티에노[2,3-f][1,4] 디아제핀-3-카복실레이트 및

메틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a]티에노[2,3-f][1,4] 디아제핀-3-카복실레이트.

하기 화합물들 또한 일반식(I)의 대표적인 화합물이다.

에틸 5,6-디하이드로-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀에틸-3-카복실레이트,

에틸 8-클로로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 8-브로모-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸(S)-(+)-7-클로로-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트,

에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a]티에노[3,4-f][1,4] 디아제핀-3-카복실레이트,

(2-하이드록시에틸) 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

(2-하이드록시에틸) 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

(2-하이드록시에틸)(S)-10,11,12,12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1

-카복실레이트,

에틸(R, S)-13,13a-디하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]-피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트,

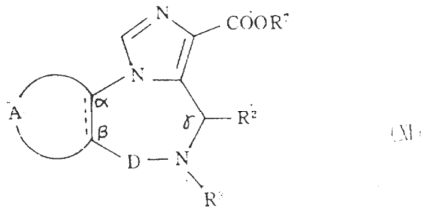
에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-8-트리플루오로메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-7-트리플루오로메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트,

에틸 7-클로로-5,6-디하이드로-8-플루오로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트 및

에틸(S)-8-클로로-7-플루오로-9-옥소-9H-11,12,13,13a-테트라하이드로-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트.

일반식(I)의 이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀 및 제약학상 허용되는 이들의 산부가염은, 본 발명에 의해, 하기 일반식(XI)의 화합물을 트랜스에스테르화시킨 다음, 필요에 따라, 생성된 일반식(I)의 화합물을 제약학상 허용되는 이들의 산부가염으로 전환시키므로써 제조한다.



상기 일반식에서, A, 점선, D, R² 및 R³는 전술한 바와 같고, R⁷은 저급알킬이다.

본 발명 방법에 따라, 일반식(XI)의 화합물은 트랜스-에스테르화하여, 즉, 일반식(XI)의 화합물중에 있는 R⁷으로 표시한 알킬그룹을 R⁴그룹으로 치환(이때 R⁷과 R⁴는 서로 다른 그룹이다)시키므로써 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다. 일반식(XI)중의 R⁷이 메틸, 에틸 또는 이소프로필을 나타내는 한, 일반식(XI)의 화합물은 일반식(I)의 화합물에 속한다. 물론, 이때 R⁷은 상기 이외의 저급알킬그룹을 나타낼 수도 있다.

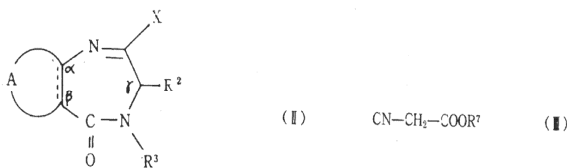
이 트랜스-에스테르화 반응은 일반식(XI)의 화합물을 실온에서 또는 약 25°C 내지 150°C로 가온하면서 R⁴로 표시한 목적그룹에 상응하는 알코올(즉, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸렌 글리콜)과 반응시키므로써 수행된다. 이 트랜스에스테르화 반응은 염기존재하에 수행하는 것이 바람직하며, 시안화칼륨 또는 이와 유사한 약염기의 존재하에 수행하는 것이 특히 적절하다. 용매로는, 일반식(I)의 화합물에서 R⁴로 표시된 그룹에 상응하는 알코올을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 이 트랜스에스테르화 반응은 또한 방향족 탄화수소(예, 벤젠 또는 크실렌), 에테르(예, 디옥산, 테트라하이드로푸란 또는 에틸레 글리콜 디메틸에테르), 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드등의 불활성 유기용매중에서도 수행할 수 있다. 이 트랜스-에스테르화 반응에서, 저비점 알코올을 고비점 알코올로 대체할 수 있을 뿐아니라, 고비점 알코올을 저비점 알코올로 대체할 수도 있다; 다시 말해, 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트를 메탄올에 의해 메탈 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카복실레이트로 전환시킬 수 있다.

이 트랜스 에스테르화 반응은 또한 몇가지 단계를 수행될 수도 있다. 예를 들어, 일반식(XI)의 화합물을 상응하는 유리카복실산으로 가수분해하고, 이로부터 반응성 작용유도체(예 : 산염화물등)를 제조한 다음, 이 반응성 카복실산 유도체를 목적한 일반식(I) 화합물중의 R⁴에 상응하는 알코올과 반응시킨다.

일반식(I)의 화합물을 그의 제약학상 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 그러한 제약학상 허용되는 염의 제조는 일반적인 방법에 의해 이루어진다. 본 발명에 의해 제조되는 염은 무기산 및 유기산과의(예, 염산염, 브롬산염, 황산염, 메탈설포산염, p-톨루엔 설포산염, 옥살산염등)이다.

본 발명에서 출발물질로 사용한 일반식(XI)의 화합물은 하기 방법에 의해 제조할 수 있다 :

(a) 하기 일반식(II)의 화합물을 염기의 존재하에 하기 일반식(III)의 이소시아노아세트산 에스테르화 반응시키거나,



상기 일반식에서

A 및 점선은 상기에서 정의한 바와 같으며,

X는 이탈그룹이고,

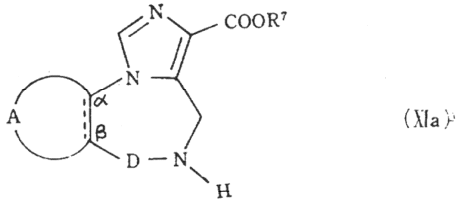
R²¹은 수소이고, R³¹은 저급알킬이거나,

R²¹ 및 R³¹이 함께 트리메틸렌 또는 프로페닐렌을 나타내며,

γ로 표시된 탄소원자는 S- 또는 R, S-배위를 가지며,

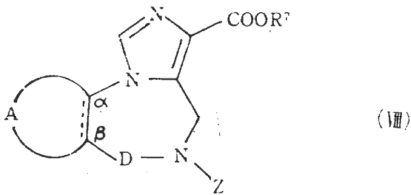
R⁷은 상기에서 정의한 바와 같다

(b) 하기 일반식(XIa)의 2급 아미노그룹을 적절하게 치환하거나



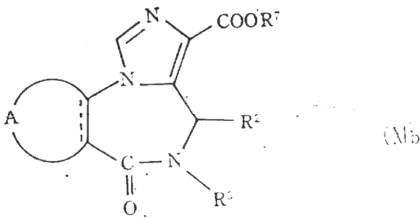
상기 일반식에서 A, 점선, D 및 R⁷은 상기에서 정의한 바와 같다.

(c) 하기 일반식(VIII) 화합물의 보호그룹을 떼어내거나



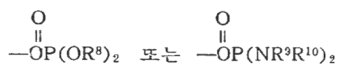
상기 일반식에서, A, 점선, D 및 R⁷은 상기에서 정의한 바와 같으며, Z은 보호그룹을 나타낸다.

(d) 하기 일반식(XIb)의 화합물에 있는 카보닐그룹을 티오카보닐 그룹으로 전환시킨다.



상기 일반식에서, A, 점선, R² 및 R³ 및 R⁷은 상기에서 정의한 바와 같다.

본 방법(a)에 따라, 일반식(XI)의 화합물은 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 이소시아노아세트산 에스테르로부터 제조할 수 있다. 일반식(II)의 화합물에서 기호 X로 표시한 이탈그룹의 예를 들면, 쉽게 제거가능한 포스포닐그룹, 즉 하기 일반식으로 나타나는 그룹, 할로겐원자, 알킬티오그룹, 아르알킬티오 그룹, N-니트로소알킬아미노그룹, 알콕시그룹 및 메르캅토그룹(X가 메르캅토그룹일 경우, 상응하는 일반식(II)의 화합물은 상응하는 티오락탐의 이미노티올 형태이다)등이 있다.



상기 일반식에서, R⁸은 저급알킬이고, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 저급알킬, 알릴, 페닐 또는 치환된 페닐이거나 R⁹ 및 R¹⁰이 질소원자와 함께 비치환되거나 치환된 3 내지 8원형의 헤테로사이클릭 링(예, 모플린)을 나타낸다.

일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 이소시아노아세트산 에스테르와의 반응은 불활성 용매(예, 디메틸 포름아미드, 헥사메틸산 트리아미드, 디메틸설폭사이드, 테트라하이드로푸란 또는 다른 적절한 불활성 유기용매)중에서, 일반식(III)의 이소시아노아세트산 에스테르 음이온을 생성시키기 위해 충분한 강염기성 염기 존재하에서 수행된다. 이때 사용되는 적절한 염기로는 알칼리금속 알콕사이드(예, 나트륨 메톡사이드 또는 칼륨 3급 부톡사이드), 알칼리금속 수소화물(예, 나트륨 수소화물), 알칼리금속 아미드(예, 리튬아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드), 및 3급 아민(예, 트리에틸아민) 등이 있다. 이 반응은 약 -40°C 내지 실온사이의 온도에서 편리하게 수행된다.

방법(b)에 따라, 일반식(XIa) 화합물의 5-위치에 있는 2급 아미노그룹을 적절히 치환하여 일반식(XI) 화합물을 제조할 수 있다. 이 치환반응은 목적한 치환체 R³¹을 생성하는 시약[예, 상응하는 유기설폰산알킬 에스테르(예 : 메틸 p-톨루엔설포네이트), 상응하는 디알킬설페이트(예, 디메틸설페이트 또는 디에틸설페이트), 또는 상응하는 알킬할라이드(예, 메틸요오다이드, 에틸요오다이드 또는 에틸브로마이드등)]을 사용하여 수행한다. 일반식(XIa)의 화합물은 알칼리금속염 형태로 편리하게 사용되는데, 이 형태는 강염기 존재하에 반응시키거나, 알킬화제와의 반응이전에 일반식(XIa) 화합물을 알칼리 금속염으로 전환

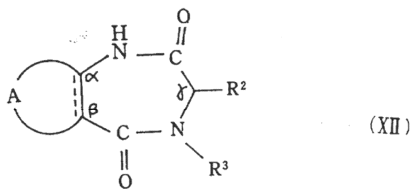
시켜 편리하게 이루어진다. 적절한 염기로는 알칼리금속 알콕사이드(예, 나트륨케톡사이드 또는 칼륨 3급 부톡사이드), 알칼리금속 수소화물(예, 나트륨 수소화물) 또는 알칼리금속 아마이드(예, 리튬아미드 또는 리튬디이소프로필아미드)등이 있다. 이 반응은 불활성 유기용매의 존재하에 편리하게 수행된다. 이러한 목적을 위한 적절한 용매의 예로는 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 에틸아세테이트, 저급알칸올등이 있으며, 그외의 많은 용매 및 이들 용매혼합물도 적절하게 사용되며, 이 분야에 통상의 지식을 가진 자들은 용매선택에 어려움을 느끼지 않는다, 반응온도범위는 상당히 광범위하며, 일반적으로는 실온 내지 반응혼합물의 비점사이의 온도이다.

방법(c)에 따라, 일반식(III)의 화합물중에서 Z로 나타낸 보호그룹을 제거하므로써 일반식(XI)의 화합물을 제조할 수 있다. 이 경우의 보호그룹의 요건은, 묽은 수성무기산(예, 묽은 염산 또는 묽은 황산), 트리플루오로 아세트산등을 사용하고 임의로 조용매(co-Solvent)(예, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세트산 또는 N, N-디메틸포름아미드등)를 추가하는 완화된 산성조건하에서 분리할 수 있어야 한다. 이 반응은 상온 내지 혼합물의 비점사이의 온도에서 편리하게 이루어지는데, 후자온도가 바람직하다. 특히 적절한 보호그룹은, 2,4-디메톡시벤질그룹인데, 이는 트리플루오로아세트산을 사용하여, 바람직하게는 혼합물의 비점에서 편리하게 분리된다.

방법(d)에 따라, 일반식(XIb)의 화합물을 황화제와 반응시켜 D가 $>C=S$ 인 상응하는 일반식(XI)의 화합물로 전환시킬 수도 있다. 이러한 황화제의 예로는 오황화인이 있는데, 이를 과량 사용하는 것이 바람직하며, 이 반응은 불활성 유기용매(예, 디옥산 또는 메틸렌클로라이드등)내에서, 트리에틸아민 존재하 약 50°C 내지 반응혼합물의 환류온도에서 바람직하게 수행된다.

그 외의 적절한 황화제로 2,4-비스(p-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아포스페란-2,4-디설파이드와 같은 화합물이 있는데, 이런 류의 황화제는 거의 계산량을 사용하며, 이때의 반응은 불활성 유기용매(예 : 톨루엔 또는 크실렌) 존재하에, 편리하게 반응혼합물의 환류온도에서, 또는 헥사메틸인산트리아미드내의 약 60°C 내지 110°C에서 수행된다.

방법 (a)에서 출발물질로 사용한 일반식(II)의 화합물은 공지 방법에 따라, 하기 일반식(XII)의 화합물로부터 제조할 수 있다[참조 : 벨기에왕국 특허명세서 제802, 233호, 제833,249호 및 제865,653호, 미합중국 특허명세서 제3,681,341호 및 J. Or g. Chemistry 29, 231 (1964)].

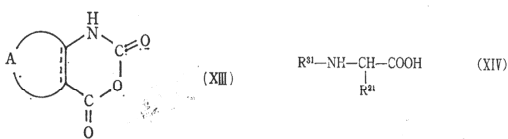


상기 일반식에서,

A, 점선, R²¹ 및 R³¹은 상기에서 정의한 바와 같다.

후술한 실시예에 일반식(XII)의 화합물로부터 일반식(II)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 상세한 설명을 기술하였다.

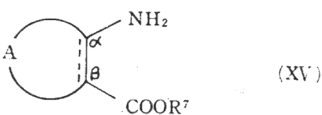
일반식(XII)의 화합물은 공지 화합물이거나 공지 방법으로 쉽게 제조할 수 있는데, 그 예를 들면, 하기 일반식(XIII)의 상응하는 카복실산 무수물을 하기 일반식(XIV)의 아미노산을 반응시켜 제조한다.



상기 일반식에서,

A, 점선, R²¹ 및 R³¹은 상기에서 정의한 바와 같다.

R²¹ 이 수소이고, R³¹ 이 저급알킬인 일반식(XII)의 화합물은, 또한 하기 일반식(XV)의 화합물을 출발물질로 하여 제조할 수 있다.

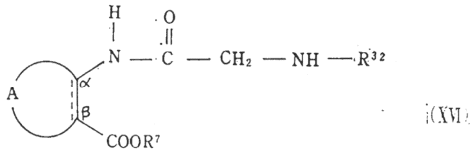


상기 일반식에서,

A, 점선 및 R⁷은 상기에서 정의한 바와 같다.

그 예를 들면, 일반식(XV)의 화합물을 α-할로아세트산의 반응성 유도체(예 : α-클로로아세틸클로라이드)로 처리한 후, 이렇게 하여 수득한 중간생성물을 저급알킬아민(예 : 메틸아민, 에틸아민등)과 반응

시켜 하기 일반식(XVI)의 화합물을 제조한 다음, 이 화합물을 폐환시켜 R²¹이 수소이고 R³¹이 저급알킬인 일반식(XII)의 화합물을 제조한다.

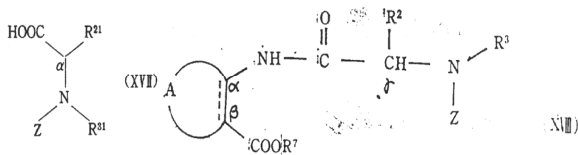


상기 일반식에서,

A, 점선 및 R⁷은 상기에서 정의한 바와 같고, R³²는 저급알킬이다.

이 폐환 반응은, 예를 들어, 일반식(XVI)의 화합물을 약 100°C 내지 약 300°C의 온도에서 잠시 가열하여 수행된다.

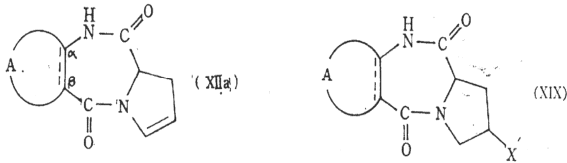
일반식(XII)의 화합물은 또한, 일반식(XV)의 화합물을 하기 일반식(XVII)의 카복실산의 반응성 유도체(예 : 카복실산 클로라이드등)와 반응시켜 하기 일반식(XVIII) 화합물을 수득한 하기 일반식(XVIII)의 화합물에서 Z로 표시된 보호그룹을 제거한 다음, 이를 일반식(XVI) 화합물로부터의 일반식(XII) 화합물 제조 시와 유사하게 폐환시켜 제조하기도 한다.



상기 일반식에서,

A, 점선, R²¹, R³¹, R⁷ 및 Z은 상기에서 정의한 바와 같다.

하기 일반식(XIIa)의 화합물을 제조하기 위해, 하기 일반식(XIX)의 화합물중에 X로 표시된 이탈그룹을 공지 방법으로 제거할 수 있다.



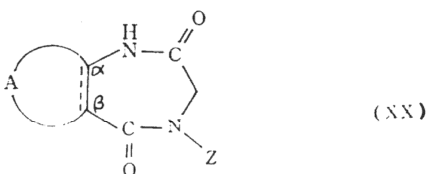
상기 일반식에서,

A 및 점선은 상기에서 정의한 바와 같고, X'는 이탈그룹이다.

이러한 이탈그룹의 예로, 설폰산그룹(예 : 메탄설폰닐옥시, P-톨루엔설폰닐옥시등)과, 할로겐원자(예 : 염소, 브롬 및 요오드등)를 들 수 있다. 이러한 이탈그룹의 제거반응은 디메틸포름아미드와 같은 불활성 유기용매내에서 수소화나트륨과 같은 염기에 의해 수득된다.

일반식(XIX)의 화합물은, 일반식(XIII) 및 (XIV)의 화합물로부터 또는 일반식(XVIII)의 화합물로부터 일반식(XII)의 화합물을 제조하는 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

방법 (c)에서 출발물질로 사용한 일반식(VIII)의 화합물은, R²가 수소이고, R³가 저급알킬인 일반식(XI)의 화합물 제조와 관련하여 상기에서 기술한 방법, 즉 방법 (a) 및 (b)와 유사한 방법으로, 그리고 상응하는 출발물질을 제조하기 위해 기술한 방법과 유사한 방법으로 하기 일반식(XX)의 화합물로부터 제조할 수 있다.



상기 일반식에서,

A, 점선 및 Z은 상기에서 정의한 바와 같다.

R⁷이 메틸, 에틸 또는 이소프로필 이외의 그룹인 일반식(XI)의 화합물은 신규이며 또한 본 발명의 일부이다.

상기에서 기술한 바와 같이, 일반식(I)의 화합물은 신규이며 극히 유용한 약리역학적 특성을 갖는다.

이들 화합물은 매우 적은 독성을 가지고 있으며, 중추벤조디아제핀 수용체에 대한 친화성이 크며, 진정 작용을 하는 1,4-벤조디아제핀의 중추신경억제, 근육이완, 운동실조, 혈압강하 및 호흡억제작용에 길항할 수 있다.

일반식 (I) 화합물의 벤조디아제핀의 중추수용체에 대한 친화성은 하기 문헌에 기술된 방법에 의해 측정한다[참조 : Life Science 20, 2101-2110(1977) 및 Science 198, 849-851(1977)]. 이 방법에 따라 대뇌피질내의 벤조디아제핀 고유수용체에 대한 삼중수소디아제핀의 결합이 시험물질에 의해 억제되는 것을 확인하였다. IC₅₀ (0 % 억제농도)은, 대뇌피질내의 벤조디아제핀 고유수용체에 대한 삼중수소 디아제핀의 고유결합을 약 50퍼센트 억제하는데 필요한 시험물질 농도이다.

진정작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀의 대표적 특징중의 하나는, 명백한 항경련작용을 하는 것인데, 이는 예를 들어 일반적으로 안정된 펜테트라졸 동물시험에서 입증될 수 있다. 이 특징은 진정작용이 있는 1,4-벤조디아제핀의 중추작용에 길항할 수 있는 화합물의 측정을 가능케 하는 하기에서 기술하는 시험의 근거로 사용된다.

이 시험에서, 5mg/kg(복강내 투여)의 디아제핀(900마리 이상 쥐에 대한 펜테트라졸 시험에서, 경련성 발작이 전혀 나타나지 않은, 극량이상의 용량)을 펜테트라졸(120mg/kg, 복강내 투여) 투여 1시간 전에 투여하고, 시험화합물을 펜테트라졸 투여 15분 전에 투여한다. 시험화합물의 길항작용, 즉 펜테트라졸 시험에서 디아제핀에 길항하는 능력은 경련성 발작을 일으키는 쥐의 수로써 알 수 있다.

다음 표는, 일반식 (I)의 대표적인 화합물에서 얻어진 결과이다. 각 화합물의 ED₅₀ 치를 나타내었는데, ED₅₀은 상기 시험에서 50%의 시험동물에서 디아제핀 효과에 길항하는 시험화합물의 양을 나타낸 것으로 그 단위는 mg/kg(경구투여)이다. 또한, 일부 화합물의 급성독성에 관한 수치(1회 경구투여할 때의 LD₅₀, mg/kg)뿐만 아니라 모든 시험화합물의 IC₅₀치도 기록하였다.

이미다조(1,5-a)[1,4] 벤조디아제핀 유도체, 즉 A가 그룹(a)인 일반식(I)의 화합물

[표]

R ¹	R ²	R ³	배위	R ⁴	R ⁵	D	IC ₅₀ (μM/μ)	ED ₅₀ (mg/kg, P.O.)	LD ₅₀ (mg/kg, P.O.)
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		F	H	C-O	2.5	5.8	>5000
-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		S	H	H	C=O	0.4	0.3	1250-2500
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		H	H	C=O	3.0	10.9	>5000
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		H	H	C=S	6.0	8.9	
-CH ₃	H	-CH ₃		H	H	C=O	9.0	13.5	
-CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₃		H	H	C=O	12.0	7.0	
-CH ₃	H	-CH ₃		F	H	C=O	6.0	4.9	
-CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₃		F	H	C=O	7.0	6.6	>5000
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		H	F	C=O	2.0	2.1	>5000
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		H	Cl	C=O	3.0	0.48	
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		H	-CH ₃	C=O	5.0	7.1	
-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		S	H	H	C=O	32.0	3.5	2000-4000
-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -		S	H	H	C=O	3.0	18.6	
-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		S	F	H	C=O	6.0	8.9	
-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		S	H	Cl	C=O	1.7	1.0	750-1500
-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		S	H	-CH ₃	C=O	5.0	6.5	
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃		F	H	C=S	2.5	6.2	
-C ₆ H ₅	-CH=CH-	-CH ₃ -	R/S	H	H	C=O	2.3	3.9	
-C ₆ H ₅	-CH=CH-	-CH ₃ -	R/S	H	F	C=O	2.1	1.8	500-1000

이미다조(1,4-a) 피페논(2,2-f)[1,4] 디아제핀 유도체, 즉, A가 그룹(b)인 일반식(I)의 화합물

R ¹	R ²	R ³	D	배위	IC ₅₀ (μM/μ)	ED ₅₀ (mg/kg 경구투여)
-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		C=O	S	2.1	0.22
-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		C=O	S	0.9	1.3
-C ₆ H ₅	H	-CH ₃	C=O		1.1	12.6
-CH ₃	H	-CH ₃	C=O		1.2	0.83

후술하는 시험에서, 일반식 (I)의 화합물중의 하나인 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트(이후로는 "시험물질"로 약칭함)가 공지된 1,4-벤조디아제핀 유도체 디아제핀의 중추작용에 길항하는 것을 확인하게 된다.

이 시험에는 알미노종 숫쥐(중량 165g)를 사용한다. 디아제핀을 이들 동물에 5mg/kg 용량으로 정맥주사하면, 곧 잠이 들어, 측위(側位, lateral position)로 60분이상 잠을 자며, 1.5시간 후에 서서히 깨어난다. 디아제핀을 이들 동물에 10mg/kg 용량으로 복강내 투여하면, 수분내에 잠이 들어 약 2 내지 3시간 잠을 잔후 서서히 깨어난다. 디아제핀 5mg/kg을 정맥투여한지 5 또는 15분후에, 또는 디아제핀 10mg/kg을 복강내 투여한지 30분후에 시험화합물 5mg/kg을 정맥투여하면 이 시험동물은 즉시 깨어나 움직이는데 이러한 각성기(waking phase)는 30분 내지 1시간 계속된다.

만일 시험물질을 20mg/kg 용량으로 복강내 투여하면, 동물은 깨어나 정상적인 행동을 취한다; 만일 디아제핀을, 30분후, 5mg/kg의 용량으로 정맥투여하면, 주사한 후 2분 동안은 가벼운 진정 및 운동실조증이 나타나나, 이러한 증상은 신속하게 없어지며 각성기는 최소한 30분동안 계속 된다.

후술하는 시험으로부터 일반식 (I)의 화합물중의 한가지인, 에틸 (S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a] 피롤로[2,1-c][1,4] -벤조디아제핀-1-카복실레이트(이후로는 "시험물질"이라 약칭함)이 공지된 1,4-벤조디아제핀 유도체 플루니트라제핀의 중추작용에 길항하는 것을 알 수 있다.

큐라레로 마취시킨, 의식이 있는 쥐를 인공호흡시키면서 네가지 시험을 한다.

배해마(背海馬, dorsal hippocampus)의 쌍극성-유도 EEG를 측정변수로 사용한다. 유도개시 10분후, 플루니트라제핀을 0.1mg/kg 용량으로 정맥투여 한다. 시험물질을 1mg/kg 용량으로 플루니트라제핀 투여 10분후 시험동물 1마리에 정맥투여하고, 플루니트라제핀 투여 30분후에 세마리의 동물에 정맥투여 한

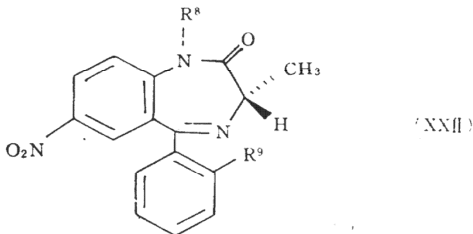
다.

EEG를 포리에 변환법칙[rules of the Fourier transformation)에 따라 주파수 범위를 연속적으로 분석하며, 이때의 복합 스펙트럼(computed spectra) 각각은 1분에 관한 것이다.

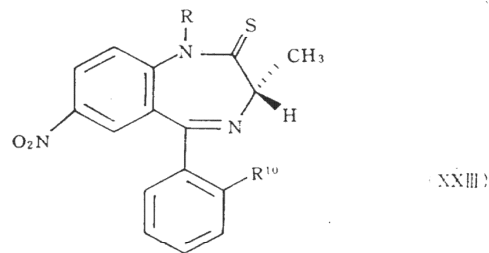
큐라테 마취시킨, 의식이 있는 쥐의 해마로부터의 정상 EEG의 특징은 3.75 내지 4.25헤르츠의 안정된 세타(theta)파인데, 이는 인공호흡 시작후 최소한 3시간까지 변화가 없다. 상기 투여용량에서, 플루니트라제팜은 이 세타파를 약 15분간 완전히 억제한다. 그후, 2.75 내지 3.25 헤르츠로 서서히 감소된 세타파가 나타나며, 점차 증가하여 주사한지 1 내지 1.5시간후에는 4헤르츠의 정상주파수로 다시 회복된다.

시험물질을 일정용량으로 플루니트라제팜을 투여한지 일정시간 후에 투여하면, 즉각적이며 지속적인 4헤르츠 세타파의 정상화가 나타난다. 시험물질을 플루니트라제팜을 투여한지 10분후에 투여하면, 즉각 플루니트라제팜에 의해 억제된 세타파가 나타나며, 처음부터 정상 주파수를 갖는다. 시험물질을 플루니트라제팜을 투여한지 30분후에 투여하면, 이미 서서히 다시 나타나는 세타파를 가속화시켜, 즉각적으로 4헤르츠의 정상 주파수를 나타낸다.

상기에서 언급한 바와 같이, 일반식 (I)의 화합물은 진정작용을 나타내는, 1,4-벤조디아제핀의 중추억제, 근육이완작용, 운동실조, 혈압강하 및 호흡억제작용에 길항한다. 1,4-벤조디아제핀은 치료용으로 널리 사용되며, 가끔 다량 투여하는 때도 있으므로 상기의 작용이 부작용으로 강하게 나타날 수도 있다. 일반식(I)의 화합물은, 진정작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀의 과량섭취에 따른 중독시에 해독제로서 사용할 수 있다. 이들은 또한 진정작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀에 의해 야기된 외과 및 산과에서의 유도 마취를 단축시키는데 적절하다. 신생아의 경우에, 진정작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀을 산모에게 투여하므로, 야기될 수 있는 호흡억제를 막을 수 있다. 또한 일반식(I)의 화합물은, 1,4-벤조디아제핀을 다른 적응증에 사용할 경우에, 바람직하지 못한 중추신경계에 대한 작용을 억제할 수 있다. 다른 적응증에 사용할 수 있는 1,4-벤조디아제핀의 예로는 주혈흡충박멸활성이 있는 하기 일반식(XXII) 및 (XXIII)의 1,4-벤조디아제핀 유도체를 들 수 있는데, 이는 영국 특허명세서 제1,444,529호 및 제1,474,305호에 기술되어 있다.



(XXII)



(XXIII)

상기 일반식에서,

R 및 R⁸은 수소 또는 저급알킬이고,

R⁹은 할로겐이며,

R¹⁰은 수소, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이다.

이러한 주혈흡충박멸활성이 있는 1,4-벤조디아제핀 유도체의 예로는 (+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온이 있다.

하기 시험을 통해, 일반식(I)의 대표적인 화합물이, 중추신경계에 대해 작용하는 고효성의 주혈흡충박멸제인 (+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-온의 강하면서 바람직하지 못한 중추활성을 그의 주혈흡충박멸활성은 전혀 저하시키지 않으면서 억제한다는 것을 확인하였다.

쥐 및 골든 햄스터를 시스토조마 만소니의 60-세르카리아로 피하 감염시킨다. 감염 약 42일 후, 시험화합물을 1회 경구투여한다. 매 시험제형 및 용량에 대해 5마리의 동물들을 사용한다. 대조용으로 10마리의 비처리 동물을 사용한다. 처리한지 2주(햄스터), 또는 3주(쥐)후에, 동물들을 참수하여 해부한다. 장간막(mesenteric)정맥, 문맥 및 간내의 흡충의 수 및 상태(생사여부)기록한다. 시험제형의 주혈흡충박멸활성은 간혈관에서 사충(dead worm)이 발견됨으로서 입증되었다.

비처리한 대조용 동물에서는 사충이 발견되지 않았다. 감염시켜 처리한 동물의 간혈관내의 사충 퍼센트를 계산하여 평가한다.

제형의 활성을 시험관내에서 시험하기 위해, 쥐로부터 시스토조마 만소니를 분리하여 37°C의 영양배지에서 배양시킨다. 시험제형을 액체 또는 현탁제 형태로 첨가한다. 120시간 시험하는동안 흡충의 운동성을 현미경으로 관찰하여 기록한다. 시험제형의 주혈흡충 박멸활성은 흡충의 운동성이 신속하게 상실되는 것

으로 입증된다.

시험제형을 가하지 않은 영양배지내에 있는 대조용 흡충들은, 120시간의 전 시험시간 동안 정상적인 운동성을 나타낸다.

하기 전형적인 일반식(I)의 화합물에 대해, (+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-온(화합물 s)의 주혈흡충 박멸활성을 저해하는지를 상기에서 기술한 시험법으로 시험한다.

에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트(화합물 A)

에틸(s)-11,12,13,13a-테트라하이드로-3-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]-벤조디아제핀-1-카복실레이트(화합물 B)

에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트(화합물 C)

에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-티옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트(화합물 D)

시험동물 및 시험관내 시험에 대한 결과를 기술한 하기 표에서 알수 있는 바와 같이, (+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온(화합물S)의 주혈흡충 활성은 시험한 일반식(I) 화합물의 어떤 시험화합물에 의해서도 영향을 받지 않았다.

마우스 및 랩스터에서의 시험결과					시험관내 시험결과			
숙주	용량	mg/kg p.o.	용량비	주혈흡충 박멸작용 %	제형농도	µg/ml	농도비	활성*
화합물 S 화합물 A					화합물 S 화합물 A			
마우스	75	—	—	99	25	—	—	a
	—	750	—	0	—	75	—	b
	75	225	1:3	98	—	750	—	b
	75	750	1:10	93	25	75	1:3	a
	—	—	—	0	25	750	1:10	a
랩스터	75	—	—	100	—	—	—	b
	75	225	1:3	100	화합물 S 화합물 B			
	—	—	—	0	—	100	—	b
화합물 S 화합물 B					25	100	1:4	a
마우스	75	300	1:4	91	화합물 S 화합물 C			
랩스터	75	300	1:4	91	—	100	—	b
화합물 S 화합물 C					25	50	1:2	a
마우스	75	150	1:2	99	화합물 S 화합물 D			
랩스터	75	150	1:2	100	—	50	—	b
화합물 S 화합물 D					—	250	—	b
마우스	75	150	1:2	93	25	50	1:2	a
	75	750	1:10	98	25	250	1:10	a
랩스터	75	150	1:2	100	활성 : a=15분 이내에 운동성 상실 b=120시간 시험하는 동안에 정상적인 운동성 유지			

일반식(I)의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 산부가염은 약제로서 약제제형의 형태로 사용할 수 있다. 이러한 약제는 예를 들어, 정제, 피막정, 당의정, 경질 및 연질젤라틴 캡슐제, 액제, 유제 또는 현탁제 등의 형태로 경구 투여할 수 있다. 또한 직장내(예 : 좌제형) 또는 비경구(예 : 주사액) 투여할 수도 있다.

정제, 피막정, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 일반식(I)의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 산부가염을 제약학상 불활성인 무기 또는 유기담체와 함께 사용할 수 있다. 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐에 사용할 수 있는 담체로는 락토오스, 옥수수녹말 또는 그 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염들이 있다.

연질 젤라틴 캡슐에 적절한 담체로는 식물성기름, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올들이 있다.

용액 및 시럽제조에 적절한 담체로는 물, 폴리올, 사카로오스, 전화당, 글루코오스 등이 있다.

주사액에 적절한 담체로는 물, 알코올, 폴리올, 글리세린, 식물성 기름 등이 있다.

좌제에 적절한 담체로는 천연 또는 경화유, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이 있다.

약제 제형에는 또한 보존제, 용해제, 안정화제, 침윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압조절염, 완충액, 피막제 또는 산화방지제 등이 포함될 수 있다. 또한 그외에 치료상 유효한 물질도 포함될 수 있다.

상기에서 언급한 바와 같이, 일반식(I)의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 산부가염은 질병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있으며, 특히 진정작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀의 중추-억제, 근육이완, 운동실조, 혈압강하 및 호흡-억제작용에 길항한다. 일반식(I)의 화합물은, 상기에서 언급한 일반식(XXII) 및/또는 (XXIII)의 주혈흡충 박멸활성이 있는 1,4-벤조디아제핀과 혼합하여 주혈흡충증의 치료에 사용할 수 있다. 이 경우, 에틸

8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4]-벤조디아제핀-3-카복실레이트가 일반식(1)의 화합물로서 바람직하게 사용되며, (+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온이 주혈흡충 박멸활성이 있는 1,4-벤조디아제핀 유도체로 바람직하게 사용된다.

일반식(1)의 화합물 또는 제약학상 허용되는 이들의 산부가염은 진정 작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀의 투여 또는 섭취전, 동시 또는 그후에 투여할 수 있다. 만일 일반식(1)의 화합물 또는 제약학상 허용되는 그의 산부가염을 진정작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀과 동시에 투여할 때, 특별한(ad-hoc)혼합물 또는 일반식(1)의 화합물이나 제약학상 허용되는 이의 산부가염 및 진정 작용을 나타내는 1,4-벤조디아제핀 유도체를 함유하는 약제 혼합물형태로 투여할 수 있으며, 이러한 약제혼합물 또한 본 발명의 일부이다. 일반식(1)의 화합물 및 제약학상 허용되는 이들의 산부가염의 용량은 광범위하게 변할 수 있으며, 개별적인 경우에 따라 조절한다. 일반적으로, 1일 용량이 약 2mg 내지 약 500mg 정도되는 것이 적절하다.

상기에서 언급한 바와같이, 일반식(1)의 화합물 또는 제약학상 허용되는 이들의 산부가염 하나 또는 그 이상 및 필요한 경우, 그외의 치료상 유효한 물질하나 또는 그 이상을 생약투여 형태로 제형화하여 약제를 제조하는 방법과 마찬가지로 일반식(1)의 화합물 또는 제약학상 허용되는 이의 산부가염을 함유하는 약제 또한 본 발명의 일부를 이루며 이와 관련하여 상기에서 언급한 약제 혼합물 또한 본 발명의 일부를 이룬다. 특히, 일반식(1)의 화합물 및 일반식(XXII) 및/또는(XXIII)의 벤조디아제핀 유도체를 함유하는 약제 혼합물, 바람직하게 에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트 및 (+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온을 함유하는 혼합물도 본 발명의 일부를 구성한다. 이러한 혼합물들은 주혈 흡충증의 치료에 적절하다.

다음 실시예에서 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다.

[실시예 1]

(a) 24g(132.5밀리몰)의 5-플루오로이사토산 무수물을 140ml의 디메틸 설펍사이드에 용해시킨후 11.8g(132.5밀리몰)의 사르코신(sarcosine)으로 처리한다. 이 용액을, 기체발생이 끝날 때까지 (지속시간 : 약 1.5시간) 100°C에서 교반한 다음 약 1.2ℓ의 물에 붓는다. 10분간 교반한 후, 고체가 결정화된다. 결정체를 흡입여과하여 1ℓ의 물로 세척한 다음, 건조시킨다. 이렇게하여, 융점이 262° 내지 263°C인 7-플루오로-3,4-디하이드로-4-메틸-2H-1,4-벤조디아제핀-2,5(1H)-디온을 수득한다.

(b) 30ml의 무수디메틸포름아미드에 6.5g(32밀리몰)의 7-플루오로-3,4-디하이드로-4-메틸-2H-1,4-벤조디아제핀-2,5(1H)-디온을 용해시켜 만든 용액을 아르곤 대기하에서 4.3g(38밀리몰)의 칼륨 3급부틸레이트로 처리한다. 이로 인해 온도가 35°C로 상승한다. 10분후, 이 혼합물을 -30°C로 냉각시킨후, 5.8g(34밀리몰)의 디에틸클로로포스페이트를 -30°C 내지 -20°C에서 적가한다. 그런후, 이 용액을 -20°C에서 10분간 교반한다.

이와는 별도로, 4g(35밀리몰)의 칼륨 3급부틸레이트를 10ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨후, 약 -40°C에서 4g(35밀리몰)의 에틸 이소시아노아세테이트로 처리한다. 이 용액을 -10°C 내지 -20°C에서 상기 방법으로 제조한 혼합물에 적가한다. 이렇게 하여 만들어진 혼합물을 냉각하지 않고 1시간동안 교반한 다음, 여기에 3.2ml의 빙초산을 첨가한후, 이 혼합물을 약 400ml의 물에 붓고 매회 150ml의 에틸아세테이트를 사용하여 3회 추출한다. 유기추출물들을 합하여 매회 200ml의 물로 5회 세척하고, 황산마그네슘 존재하에 건조시킨 후, 증발시킨다. 이렇게 하여 얻은 오일상 잔류물을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그라피한 다음 에틸아세테이트 및 에테르로 재결정화하여 융점이 199° 내지 200°C인 에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조-[1,5a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

(c) 3.5g(11.5밀리몰)의 에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트, 0.15g의 시안화칼륨 및 40ml의 메탄올 혼합물을 2.5시간동안 비접에서 교반한다. 용매를 회전증발기 상에서 증류한후, 잔류물을 클로로포름에 용해시킨다. 불용성 물질을 여과한 후 여과액을 농축시킨다. 이 잔류물을 에틸아세테이트로 재결정화하여 융점이 195° 내지 196.5°C인 메틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 2]

100ml의 2-프로판올을 100mg의 나트륨 수소화물로 처리한다. 여기에 5g의 에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 첨가한 후, 이 혼합물을 환류하에서 1시간동안 가열 비등시킨다. 그런후, 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨후, 석출된 결정체를 여과한 다음, 2-프로판올 및 물로 세척하여, 융점이 243° 내지 244°C인 이소프로필-8-플루오로 5, 6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조-[1, 5a][1, 4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 3]

6.08g(20밀리몰)의 에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트, 100mg의 시안화칼륨 및 60ml의 에틸렌글리콜 혼합물을 130°C에서 6시간 동안 교반한 다음, 증발시킨다. 잔류물을 클로로포름에 용해시킨후, 용액을 물로 세척한 다음, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨다. 이 조생성물을 에틸 아세테이트로 재결정화하여 융점이 202° 내지 204°C인 2-하이드록시에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 4]

(a) 19.0g(0.10몰)의 3,4-디하이드로-4-메틸-2H-1,4-벤조디아제핀-2,5(1H)-디온을 아르곤 대기하에서 100ml의 무수 디메틸포름아미드에 가한다. 여기에 15.5g(0.12몰)의 칼륨 3급 부틸레이트를 가한 결과, 온도가 25°C에 39°C로 상승되었다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 디에틸클로로포스페이트 18.2g(0.105몰)을 18 내지 22°C의 온도에서 적가한다.

이와는 별도로, 11.2g(0.10몰)의 칼륨 3급 부틸레이트를 30ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨다. 이 용액을 약 -50°C로 냉각시킨 후 아르곤 대기하에서 11.3g (0.10몰)의 에틸이소시아노아세테이트로 처리한다. 계속하여 이 용액을 냉각시키면서 18°C 내지 23°C에서 상기에서 제조한 혼합물에 적가한다. 이렇게 하여 생성된 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 후 5ml의 아세트산을 첨가하고, 이 혼합물을 물 500ml에 붓고 매회 200ml의 클로로포름을 사용하여 2회 추출한다. 이 클로로포름 추출물을 합하여 매회 300ml의 물로 3회 세척한 후 황산마그네슘 존재하에 건조 및 증발시킨다. 이 유상 잔류물에 150ml의 에틸아세테이트를 첨가하여 0°C에서 결정화되도록 방치한다. 석출된 결정체를 흡인 여과하여 냉에틸아세테이트로 세척한 후, 융점이 163 내지 165°C인 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다. 이것을 50ml의 에틸아세테이트로 재결정화하여 융점이 164 ° 내지 165°C인 생성물을 수득한다.

(b) 285mg(1밀리몰)의 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트 및 66mg의 시안화칼륨을 10ml의 메탄올내에서 24시간동안 환류하에 비등가열시킨다. 이 혼합물을 회전증발기 상에서 농축시킨 후 잔류물을 물과 클로로포름으로 분배한 후, 클로로포름으로 2회 추출한 다음, 이 클로로포름상을 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨다. 이렇게하여 융점이 212 ° 내지 214°C인 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다. 이 생성물이 균질하다는 것을 박층 크로마토그래피로 확인하였다.

[실시예 5]

285mg(1밀리몰)의 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트와 50mg의 시안화칼륨을 10ml의 2-프로판올에 첨가하여 60°C에서 72시간동안 교반한다. 이 혼합물을 회전증발기 상에서 농축시킨 후, 잔류물 물과 클로로포름으로 분배한 후, 클로로포름으로 2회 추출하고, 클로로포름상을 황산마그네슘 존재하에 건조시킨 후 증발시킨다. 이렇게하여 융점이 190 ° 내지 192°C인 이소프로필 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조 [1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다. 이 생성물이 균질하다는 것을 박층 크로마토그래피로 확인하였다.

[실시예 6]

1.42g(5밀리몰)의 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-옥소이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트, 100mg의 시안화칼륨 및 10ml의 에틸렌글리콜 혼합물을 130°C에서 6시간동안 교반한 후 클로로포름으로 희석하고, 물로 세척한 다음, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨다. 이 잔류물을 에틸아세테이트로 재결정화하여 융점이 222 ° 내지 223°C인 2-하이드록시에틸-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a][1,4] 벤조디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 7]

(a) 100ml의 무수디메틸포름아미드에 21.6g(0.10몰)의 (S)-(+)-1,2,3, 11a-테트라하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-5,11(10H)-디온을 첨가하여 만든 용액을 아르곤 대기하에서 13.5g(0.12몰)의 칼륨 3급 부틸레이트로 처리하면 온도가 24°C에서 46°C로 상승한다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 18.2g(0.105몰)의 디에틸클로로포스페이트를 10°C 내지 23°C에서 적가한다.

이와는 별도로, 11.2g(0.10몰)의 칼륨 3급 부틸레이트를 30ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨다. 이 용액을 약 -50°C로 냉각시킨 후, 아르곤 대기하에서 11.3g(0.10몰)의 에틸이소시아노아세테이트로 처리한다. 이 용액을 냉각시켜 18°C 내지 23°C에서 혼합물에 적가한다. 이렇게 하여 만들어진 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 후 여기에 5ml의 아세트산을 가하고, 이 혼합물을 500ml의 물에 붓고 매회 200ml의 클로로포름을 사용하여 2회 추출한다. 이 클로로포름상을 합하여 매회 300ml의 물로 3회 세척한 후, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨다. 150ml의 아세트산을 이 유상 잔류물에 가하고 0°C에서 방치시켜 결정화한다. 분리된 결정체를 흡인 여과하고 냉 에틸 아세테이트로 세척하여 융점이 196°C 내지 197°C인 에틸 (S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트를 수득한다. 모액을 증발시킨 후, 남은 잔류물을 50ml의 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 이 용액으로부터 상기 수득물(융점 195°C 내지 196°C)을 추가로 결정화 한다.

(b) 311mg(1밀리몰)의 에틸 (S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트, 66mg의 시안화칼륨 및 10ml의 무수메탄올 혼합물을 환류하에 6시간동안 가열 비등시킨다. 이 혼합물을 농축한 후, 소량의 물을 가하고, 매회 10ml의 클로로포름으로 3회 추출한 다음, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨 후, 에틸 아세테이트/헥산으로 재결정화하여 융점이 165 ° 내지 167°C인 에틸 (S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 8]

934mg(3밀리몰)의 에틸 (S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-9H-옥소이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트를 30ml의 무수 2-프로판올내의 198mg(3밀리몰)의 시안화칼륨과 함께 60°C에서 48시간동안 교반한 후, 이 혼합물을 진공중에서 증발시킨다. 이 잔류물을 30ml의 2-프로판올과 198mg(3밀리몰)의 시안화칼륨으로 처리한 후, 환류하에서 22시간동안 가열비등시킨다. 이것을 진공중에서 증발시켜 얻은 잔류물을 물로 처리한 후, 매회 30ml의 클로로포름으로 세번 추출한다. 이 클로로포름 상을 합하여 매회 20ml의 물을 사용하여 세번 세척한 후, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨다. 이것을 에틸 아세테이트/n-헥산으로 재결정화하여 융점이 207°C 내지 208°C인 이소프로필 (S)-11,12,13,13 a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a] 피롤로[2,1-c][1,4] 벤조디아제핀-1-카복실레이트를 수득

한다.

[실시예 9]

(a) 175g(0.93몰)의 메틸 3-아미노-2-티오펜카복실레이트 하이드로클로라이드, 1.8ℓ의 n-부탄올 및 77g의 수화나트륨혼합물을 환류하에서 30분간 가열비등시킨다. 이렇게 하여 만들어진 현탁액을 회전 증발기상에서 농축시킨 후 나트륨 3-아미노-2-티오펜카복실레이트 및 염화나트륨과의 혼합물을 직접 물을 직접 다음 단계에 사용한다. 이러한 목적을 위해, 이 혼합물을 800ml의 물, 280ml의 농염산 및 230ml의 테트라하이드푸란으로 처리한다. 포스겐을 15℃ 내지 25℃에서 이 혼합물중에 2.5시간동안 첨가한 후 다시 공기를 15분동안 주입시킨다. 이렇게 하여 분리된 고체물질을 흡인 여과한 후 물로 세척하여 건조시킨다. 이결과, 용점이 220° 내지 221℃인 2H-티에노[3,2-d][1,3]-옥사진-2,4-[1H]-디온을 수득한다.

(b) 34.3g(202밀리몰)의 2H-티에노[3,2-d][1,3] 옥사진-2,4-[1H]-디온 및 23.3g(202밀리몰)의 프롤린 용액을 110℃에서 200ml의 디메틸설폭사이드 중에서 1시간동안 교반한다. 이렇게 하여 수득한 갈색용액을 2ℓ의 물에 붓고 실온에서 발새도록 교반한다. 분리된 생성물을 흡인 여과한 후 회전 증발기상에서 건조시킨 후, 약 200ml의 비등 에틸아세테이트로 세척한다. 이렇게 하여 용점이 244° 내지 247℃인 (S)-5a,6,7,8-테트라하이드로-5H-피롤로[1,2-a] 티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-5,10(4)-디온을 수득한다.

(c) 7g(31.5밀리몰)의 (S)-5a,6,7,8-테트라하이드로-5H-피롤로[1,2-a] 티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-5,10(4)-디온을 아르곤 대기하에 30ml의 디메틸포름아미드에 현탁시킨후, -50℃에서 3.92g(35밀리몰)의 칼륨 3급-부틸레이트로 처리한다. 이 용액을 -50℃에서 10분간 교반한후, 이 온도에서 6.0g(35밀리몰)의 디에틸클로로포스페이트를 적가한 다음, 0.5시간동안 교반한다.

이와는 별도로, 3.92g(35밀리몰)의 칼륨 3급 부틸레이트를 7ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨후, 아세톤/드라이아이스욕내에서 냉각시키고 3.95g(밀리몰)의 에틸 이소시아노아세테이트로 처리한다. 이렇게하여 수득한 오렌지색 용액을 50℃에서 상기에서 제조한 혼합물에 적가한 다음, 이 혼합물을 -50℃ 내지 60℃에서 10분더 교반한 후, 3.2ml의 아세트산으로 중화시키고 약 250ml의 물에 붓는다. 이 혼합물을 매 회 200ml의 클로로포름으로 2회 추출한후, 클로로포름상을 합하여 매 회 300ml의 물로 5회 세척하고 황산 마그네슘 존재하에서 건조시키고 증발시킨다. 이것을 컬럼 크로마토그래피한후, 에틸아세테이트로 재결정화하여, 용점이 212.5℃ 내지 213℃인 에틸(S)-10,11,12,12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c] 피롤로-[1,2-a] 티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-1-카복실레이트를 수득한다.

(d) 1.50g의 에틸(S)-10,11,12,12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c] 피롤로-[1,2-a] 티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-1-카복실레이트를 50℃에서 10ml의 메탄올중의 100g 분말시안화칼륨과 함께 20시간 교반한다. 이 용액을 농축시킨 후, 잔류물을 클로로포름에 용해시킨다. 불용성 물질을 흡인여과한 후 여과액을 증발시킨다. 이 잔류물을 클로로포름/헥산으로부터 재결정화하여 용점이 192° 내지 193℃인 에틸 에틸(S)-10,11,12,12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c] 피롤로-[1,2-a] 티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-1-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 10]

(a) 100ml의 디메틸설폭사이드 내에 30.0g(177밀리몰)의 2H-티에노[3,2-d][1,3]-옥사진-2,4-(1H)-디온 및 17.3g(195밀리몰)의 사코신신을 첨가하여 만든 혼합물을 110℃에서 1.5시간 교반한다. 이 암갈색 용액을 약 600ml의 빙수에 붓는다. 분리된 오일을 약 200ml의 에틸 아세테이트에 용해시킨후, 수성상을 결정화가 개시될때까지 진공 증발시킨다. 이 혼합물을 빙욕내에서 약 3시간동안 냉각시킨후 분리물을 흡인 시킨후 분리물을 흡인 여과하여 소량의 물로 세척한다. 이것을 회전 증발기상에서 건조시켜, 용점이 270℃ 내지 272℃인 3,4-라하이드로-4-메틸-2H-티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-2,5(1H)-디온을 수득한다.

(b) 30ml의 디메틸포름아미드에 4.8g(24.5밀리몰)의 3,4-디하이드로-4-메틸-2H-티에노[3,2-e][1,4] 디아제핀-2,5(1H)-디온을 현탁시켜 15℃로 냉각한 현탁액을 아르곤 대기하에서 3.28g(29.4밀리몰)의 칼륨 3급 부틸레이트로 처리한다. 이 암갈색 용액을 -40℃로 냉각시킨후, 3.7ml(25.7밀리몰)의 디에틸클로로포스페이트를 -40℃ 내지 30℃에서 적가한다. 이 냉각욕조를 치우고 혼합물을 20분간 교반하면, 온도가 -15℃로 상승된다.

이와는 별도로 3.0g(27밀리몰)의 칼륨 3급 부틸레이트를 8ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨후, 아세톤/드라이아이스 욕내에서 냉각시킨 다음, 3.1ml(27밀리몰)의 에틸 이소시아노아세테이트로 처리한다. 이 오렌지색 용액을 -15℃ 내지 -10℃에서 상기에서 제조한 혼합물에 적가한다. 냉각욕조를 치운후, 온도가 20℃로 상승될때까지 혼합물을 교반한다. 그런후, 혼합물을 2ml의 아세트산으로 중화시킨 다음 약 150ml의 물에 붓고 매 회 150ml의 클로로포름으로 3회 추출한다.

이 클로로포름상을 합하여 매 회 100ml의 포화염화나트륨 용액으로 3회 세척한후, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 진공 증발시킨다. 이것을 컬럼 크로마토그래피한 후 에틸아세테이트/n-헥산으로 재결정화하여 용점이 160℃ 내지 162℃인 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a] 티에노[2,3-f][1,4] 디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

(c) 15ml의 무수 메탄올에 430mg(1.5밀리몰)의 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a] 티에노[2,3-f][1,4] 디아제핀-3-카복실레이트 및 99mg(1.5밀리몰)의 시안화칼륨을 현탁시켜 만든 현탁액을 교반하면서 환류하에 3시간동안 가열한다. 진공 증발시킨후, 잔류물을 약 20ml의 빙수로 처리한 다음, 매 회 약 30ml의 클로로포름을 사용하여 3회 추출한다. 이클로로포름상을 합하여 매 회 약 20ml의 물로 2회 세척한후, 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 증발시킨다. 이것을 비등 에틸 아세테이트로 세척하여 용점이 244℃ 내지 245℃인 에틸 5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a] 티에노[2,3-f][1,4] 디아제핀-3-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 11]

3. 12g(10밀리몰)의 에틸(S)-10, 11, 12, 12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조[5,1-c]피롤로[1,2-a]티에노[3,2-e][1,4]디아제핀-1-카복실레이트, 80mg의 분말상의 시안화 칼륨 및 30ml의 에틸렌글리콜 혼합물을 100°C에서 방새도록 교반한다. 여기에서 에틸렌 글리콜을 제거한후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 이렇게하여 융점이 182°C 내지 184°C인 2-하이드록시에틸(S)-10, 11, 12, 12a-테트라하이드로-8-옥소-8H-이미다조-[5,1-c]피롤로[1,2-a]티에노[3,2-e][1,4]디아제핀-1-카복실레이트를 수득한다.

[실시예 A]

하기 성분들을 함유하는 정제를 제조한다.

	1정당
에틸(S)-11, 12, 13, 13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]-벤조디아제핀-1-카복실레이트	10mg
락토오스	90mg
옥수수녹말	29mg
미세결정성 셀룰로오스	70mg
스테아르산마그네슘	1mg
총	200mg

[실시예 B]

하기 성분들을 함유하는 캡슐을 제조한다.

	1캡슐당
에틸(S)-11, 12, 13, 13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]-벤조디아제핀-1-카복실레이트	10mg
락토오스	165mg
옥수수녹말	30mg
달 크	5mg
총	210mg

에틸(S)-11, 12, 13, 13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트, 락토오스 및 옥수수녹말을 먼저 혼합기내에서 혼합한후 분쇄기로 혼합한다. 이 혼합물을 다시 혼합기로 옮겨 탈크를 첨가한 후 완전히 혼합한다. 이 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 기계 충전한다.

[실시예 C]

하기 성분들을 함유하는 주사액을 제조한다.

	ml 당
에틸(S)-11, 12, 13, 13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]-벤조디아제핀-1-카복실레이트	5.0mg
벤질 알코올	0.015ml
프로필렌글리콜	0.4ml
에탄올(95%)	0.1ml
나트륨 벤조에이트	48.8mg
벤조산	1.2mg
주사용 증류수 적당량을 첨가	1.0ml

10,000ml의 주사액의 제조를 위해, 50g의 에틸(S)-11, 12, 13, 13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트를 150ml의 벤질 알코올에 용해한후 4000ml의 프로필렌글리콜 및 1000ml의 에탄올을 가한다. 상기 혼합물에 12g의 벤조산을 용해한 후, 여기에 300ml의 주사용 증류수에 488g의 나트륨 벤조에이트를 첨가한 용액을 가한다. 이렇게 제조한 용액에 주사용 증류수를 가해 10,000ml 용량이 되도록 한후, 여과하여 적절한 크기의 앰플에 충전한다; 앰플의 여분의 공간은 질소로 충전하고; 앰플을 밀봉하여 0.7기압의 오토클레이브 내에서 30분간 멸균한다.

[실시예 D]

하기 성분들을 함유하는 좌제를 제조한다.

	좌제 1정당
에틸(S)-11, 12, 13, 13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,1-c][1,4]-벤조디아제핀-1-카복실레이트	0.010g
코코아 버터(융점 36°C 내지 37°C)	1.245g
카노바 왁스	0.045g
총	1.3g

코코아 버터 및 카노바 왁스를 유리 또는 스틸 용기내에서 용융시켜 완전히 혼합한후 45℃로 냉각시킨다. 여기에 미세 분말화된 에틸(S)-11,12,13,13a-테트라하이드로-9-옥소-9H-이미다조[1,5-a]피롤로-[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-1-카복실레이트를 첨가한 후, 이 혼합물을 완전히 분산될때까지 교반한다. 이 혼합물을 적절한 크기의 좌제형틀에 붓고 냉각시킨다. 좌제를 좌제형틀에서 꺼내 각각 왁스종이나 금속박지로 싸서 보관한다.

[실시에 E]

하기 성분들을 함유하는 캡슐제를 제조한다.

	mg/캡슐
(+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온	10.0
에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a](1,4)벤조디아제핀-2-카복실레이트	100.0
락토오스(결정성)	100.0
옥수수녹말(백색)	27.5
탈크	10.0
스테아르산 마그네슘	2.5
총	250.0

상기 두가지 활성 물질을 보조제와 잘 혼합하여 만든 250.0mg의 혼합물을 적절히 크기의 캡슐에 충전시킨다.

[실시에 F]

하기 성분들을 함유하는 정제를 제조한다.

	mg/정제
(+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온	30.0
에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a](1,4)벤조디아제핀-2-카복실레이트	30.0
락토오스(분말)	15.0
옥수수녹말(백색)	19.5
포비돈 k30(povidom k30)	2.5
옥수수녹말	10.0
스테아르산 마그네슘	2.0
총	110.0

상기 두가지 활성물질, 분말 락토오스 및 총 첫번째 백색 옥수수녹말을 혼합하여 체로 친다. 이 혼합물을 포비돈 k30 수용액과 함께 반죽하여 과립으로 만든후 건조시켜 체로 친다. 이 과립에 나머지 백색 옥수수 녹말 및 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한후 110mg의 정제로 타정한다.

[실시에 G]

하기 성분들을 함유하는 정제를 제조한다 :

	mg/정제
(+)-5-(0-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2-메틸-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온	20
에틸 8-플루오로-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다조[1,5-a](1,4)벤조디아제핀-2-카복실레이트	100
락토오스(분말)	22
옥수수녹말(백색)	22
포비돈 k30	6
옥수수녹말(백색)	16
스테아르산 마그네슘	4
총	200

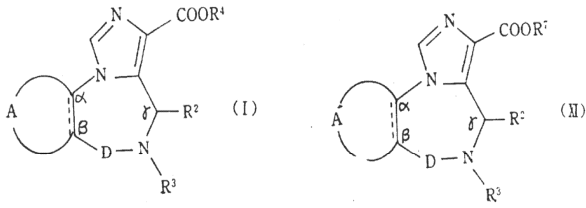
상기 두가지 활성물질, 분말 락토오스 및 첫번째 백색 옥수수녹말을 혼합하여 체로 친다. 이 혼합물을 포비돈 k30 수용액으로 반죽하여, 과립으로 만든후, 건조시켜 체로 친다. 이 과립에 나머지 백색 옥수수 녹말 및 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한후, 200mg의 정제로 타정한다.

(57) 청구의 범위

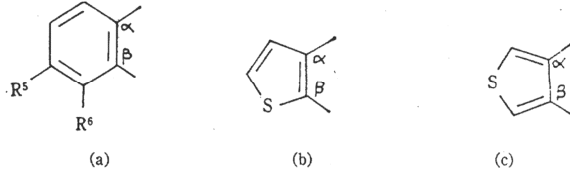
청구항 1

하기 일반식(XI)의 화합물을 트랜스-에스테르화시킴을 특징으로하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 제

약학상허용되는 이들의 산부가염을 제조하는 방법.



상기 일반식에서 A는 α 및 β 로 나타낸 두개의 탄소원자와 함께 하기 (a), (b) 및 (c) 그룹중의 한가지를 나타내며,



점선은 그룹(a) 및 (b)에서의 이중결합을 나타내고, D는 $>C=O$ 또는 $>C=S$ 이며, R^4 는 메틸, 에틸 또는 이소프로필 또는 2-하이드록시에틸이고, R^5 는 수소, 트리플루오로메틸 또는 할로겐이고, R^6 는 수소, 트리플루오로메틸, 할로겐 또는 저급알킬이고, R^2 는 수소이고, R^3 는 수소 또는 저급 알킬이거나, R^1 및 R^3 가 함께 트리메틸렌 또는 프로페닐렌이고, R^7 은 R^4 와 다른 저급알킬이며, γ 로 표시한 탄소원자는 S- 또는 R, S-배위를 갖는다.

도면