

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07C 103/44
C07D 243/04

(45) 공고일자 1988년 10월 22일
(11) 공고번호 특 1988-0002290

(21) 출원번호	특 1982-0002329	(65) 공개번호	특 1983-0010050
(22) 출원일자	1982년 05월 26일	(43) 공개일자	1983년 12월 24일
(30) 우선권주장	267990 1981년 05월 28일 미국(US)		
(71) 출원인	웁스트-러셀 파마슈티칼 인코포레이티드 마크 에드워드 로가트 미합중국 뉴저지 08876 섬머빌 루트 202-206 노스		

(72) 발명자 쥬지 에버레트 리
 미합중국 뉴저지 08876 섬머빌 세빌드라이브 2
 토마스 빙 킨 리
 미합중국 뉴저지 08889 화이트 하우스 스테이션 라투레트 로우드 5
(74) 대리인 이병호

심사관 : 김영우 (특허공보 제1474호)

(54) N-[2-(2-아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드의 제조방법

요약

내용 없음.

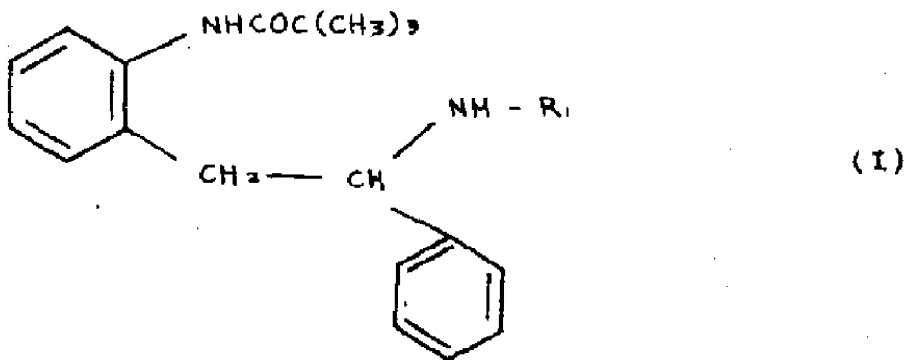
명세서

[발명의 명칭]

N-[2-(2-아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드의 제조방법

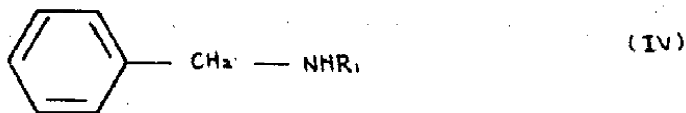
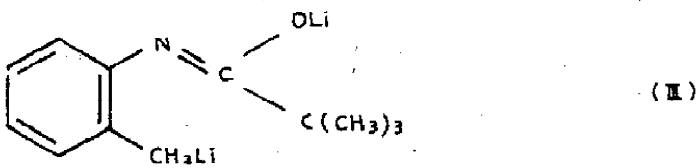
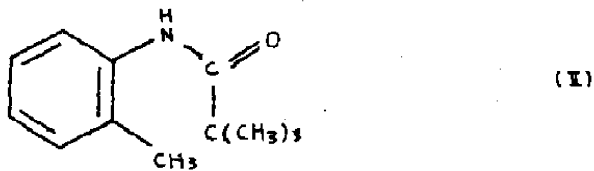
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약물학적 활성이 있는 4, 5-디하이드로-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀의 제조시 중간체로서 유용한, 다음 일반식(1)의 신규한 N-[2-(2-아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다.



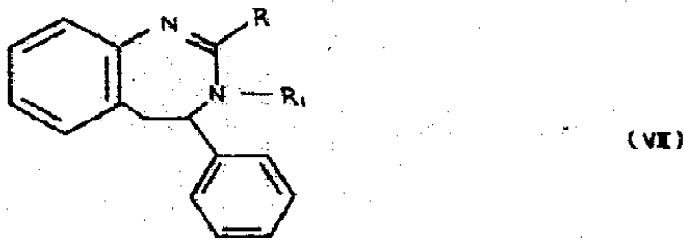
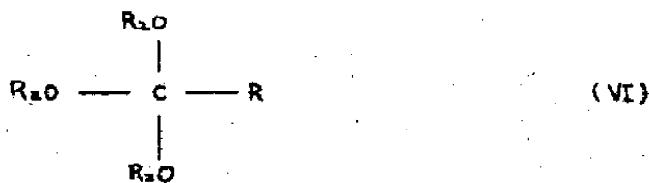
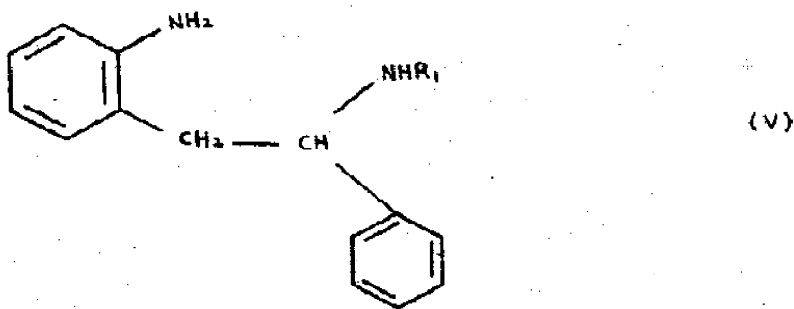
상기식에서, R₁ 은 수소 또는 C₁-C₅-알킬이다.

본 발명에 따른 일반식(1)의 화합물은, 구조식(II)의 N-아실화-O-톨루이딘을 n-알킬리튬과 반응시켜 구조식(III)의 디리티오 화합물을 수득하고, 수득한 구조식(III)의 화합물을 일반식(IV)의 N-벤질리덴 아민으로 케칭하여 제조한다.



상기식에서, R₁ 은 수소 또는 C₁-C₅-알킬이다.

일반식(I)의 화합물을 가수분해시키면 일반식(V)의 유리 염기 또는 그의 염이 생성되며, 이를 공개된 유럽 특허원 제 0.0009.800호에 기술된 바와 같이 일반식(VI)의 화합물과 함께 폐환시키면 일반식(VII)의 화합물을 수득할 수 있다.



상기식에서, R 및 R₁ 은 수소 또는 C₁-C₅-알킬이고 ; R₁ 는 메틸 또는 에틸이다. 상기 일반식(VII)의 화합물, 그의 광학적 대장체 및 생리학적으로 허용가능한 염은 향우울제, 진통제 및 진경제로서 유용하다. 특히 이러한 목적에는 일반식(VII)의 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀의 하이드로 클로라이드 염이 유용하다. 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀, 그의 제조방법 및 그의제조시 중간체로서 유용한 화합물은 공개된 유럽 특허원 제 0009800호에 공지되어 있다.이 공지방법은 비교적 많은 제조단계를 필요로 하고, 이 제조단계는 비교적 복잡하며, 출발물질의 단가가 높고, 또한 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀의 수율이 요구치보다 낮다. 따라서, 본 기술분야에서는 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀의 새로운 제조방법이 요구되어 왔다. 이와같은 요구는 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀을 높은 순도와 고수율로 제조

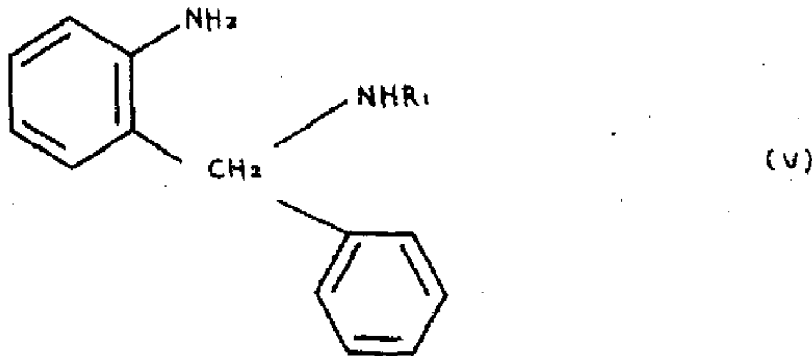
할 수 있는 일반식(1)의 중간체를 제조하는 방법을 제공함으로써 충족될 수 있다.

본 발명에 따른 공정은 보다 경제적인 출발물질을 사용하며, 비교적 적은 수의 복잡하지 않은 제조 단계로 이루어진다.

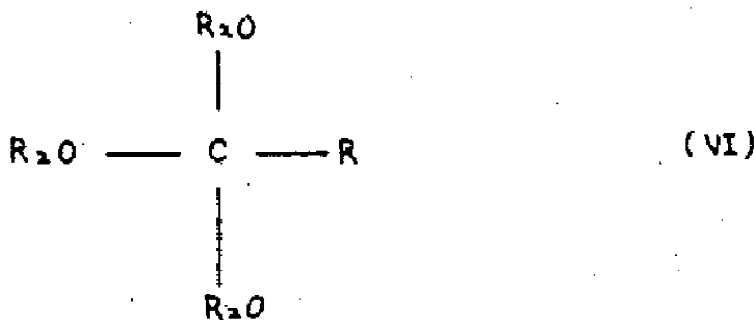
구조식(III)의 N-아실화-O-톨루이딘은 N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드이다. 방향족 화합물을 n-알킬리튬 화합물로 리튬화시키는 방법은 문헌에 예시되어 있다. [참조 : J. M. Machowski and M. Venuti, J. Org. Chem. 45, 4798-4801(1980) ; W. Fuhrer and H. W. Gschwend, J. Org. Chem. 44, 1133-1136(1979)].

본 발명에 따른 바람직한 방법은 디에틸 에테르, 테트라 하이드로푸란, 디메톡시에탄과 같은 에테르성 용매 및 헥산과 같은 탄화수소 용매에 N-아실화-O-톨루이딘을 용해시킨 용액에 헥산과 같은 용매에 n-부틸리튬을 용해시킨 용액을 서서히 가하는 것을 포함한다. 에테르성 용매 및 탄화수소 용매는 부반응을 방지할 수 있도록 n-부틸리튬에 대하여 거의 불활성이어야 한다. 첨가시의 온도는 약 -70°C 내지 약 30°C, 바람직하게는 약 -10°C 내지 약 30°C 범위일 수 있다. 생성된 혼합물은 약 30분 내지 약 5시간, 바람직하게는 약 1내지 2시간 동안 온침한다. 반응은 대기압하에서 쉽게 진행된다. n-부틸리튬은 반응에 소요되는 2몰 당량의 약 10%과량까지 사용된다. 반응 혼합물로부터 수분을 배제하는 것이 중요하다. 따라서, 반응은, 무수 질소와 같은 거의 건조된 가스 대기하에서 수행하는 것이 편리하다.

구조식(III)의 디리튬 중간체를 n-벤질리덴아민으로 퀀칭(quenching)하여 일반식(1)의 N-[2-(2-아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판 아미드를 제조한다. 예를 들어, N-벤질리덴메틸아민과 그의 제법은 하기 문헌에 기술되어 있다[참조 : R. B. Moffett et al, Org. syn. coll. Vol. IV, 605-608(1963)]N-벤질리덴메틸아민의 첨가온도는 약 -78°C 내지 약 35°C, 바람직하게는 약 0°C 내지 약 25°C의 범위일 수 있다. 혼합물은 약 5분 내지 약 1시간 동안 온침시킨다. 사용되는 N-벤질리덴알킬아민의 양은 구조식(III)의 디리튬 중간체를 기준으로 약 1내지 약 2몰 당량이다. 퀀칭은 대기압하에 수분이 완전히 제거된 상태, 예를 들어, 건조 질소 대기하에 수행하는 것이 편리하다. 이어서, 일반식(1)의 프로판아미드를 가수분해시켜 다음 일반식(V)의 화합물을 유리염기 또는 그의 염(예 : 디하이드로 클로라이드)으로서 수득할 수 있다.



일반식(V)의 방향족 아민은 일반식(VII)의 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀의 중간체 전구 물질이다. 따라서, 일반식(V)의 화합물은 염은 일반식(VII)화합물의 염과 일반적으로 동일할 수 있음을 이해하게 된다. 한가지 제조방법에서, 일반식(1)의 화합물을 염산, 브롬화수소산 또는 황산과 같은 무기강산 약 2몰 당량과 반응시킨다. 6N염산이 바람직하다. 반응을 대기압 및 약 70°C 내지 반응에 사용된 용매의 환류 온도 범위에서 약 12 내지 약 48시간 동안 수행하여 2산염을 수득하며, 이를 이어서 재결정화시킬 수 있다. 2산염을 수용액상중에 유지시키면서, 부산물을 제거하기 위하여 에테르 등의 용매 또는 방향족 용매를 사용한다. 경우에 따라서는 2산염을 염기성화시켜 유리 염기를 수득할 수 있다. 유리염기 또는 염 형태의 일반식(V)의 방향족 아민을 일반식(VI)의 화합물과 함께 폐환시켜 일반식(VII)의 4-페닐-1, 3-벤조 디아제핀을 제조할 수 있다.



상기식에서, R 은 수소 또는 C₁-C₅-알킬이고 ; R₂ 는 메틸 또는 에틸이다.

상기 폐환반응은 에탄올성 염산과 같은 산촉매 존재하에 수행할 수 있다. 또한, 일반식(V)화합물의 1산염 또는 2산염을 아세트니트릴 또는 아세트산과 같은 극성 용매 중에서 일반식(VI)의 화합물과 폐환반응시킬 수 있으며, 이때는 반응 혼합물에 산촉매를 가할 필요가 없게 된다. 반응은 약 23°C 내

지 반응 혼합물의 환류온도에서, 대기압하에, 적어도 약 1시간, 전형적으로 약 1내자 약 8시간동안 수행할 수 있다. 일반식(VI)화합물 약 1 내지 5몰 당량이 사용된다.

본 발명은 다음 실시예로써 더욱 상세히 기술되었으며, 특별한 언급이 없는한, 모든 부, 비율 및 퍼센트는 중량 기준이다.

[실시예 1]

트리메틸아세틸 클로라이드의 합성

촉매량의 DMF(0.5g)를 함유한, 메틸렌 클로라이드(400mol)중의 트리메틸아세트산(204.3g, 2.0g)용액을 건조 질소 대기하에 교반하고, $SOCl_2$ (258g, 2.06mol)로 처리한다. $SOCl_2$ 를 가한후(약 5분), 반응 온도는 21°C에서 13°C까지 하강되고, 동시에 HCl과 SO_2 가 격렬히 방출된다. 5시간 후, 반응 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 유지시킨다. 이때, 트리메틸아세트산이 트리메틸아세틸 클로라이드로 정량적으로 전환된다. 조 생성물은 농축이나 증류 과정을 거치지 않고서 N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판 아마이드의 합성에 직접 사용될 수 있다.

[실시예 2]

N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판 아마이드의 합성

(a)메틸렌 클로라이드(500mol)중의 0-톨루이딘(107.2g, 1.0mol) 및 탄산나트륨(69g, 0.65mol)을 함유하는 물(150mol)의 2상 용액을 트리메틸아세틸 클로라이드(120.6g, 1.0mol)로 처리한다. 트리메틸아세틸 클로라이드의 첨가속도는 반응을 온화한 환류상태로 유지할 수 있도록 조절한다. 45분 후, 첨가가 완결된다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후, 진공하에 농축시킨다. 조질의 N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판 아마이드를 2% 수성염산 중에 슬러리화하고 여과한 다음, 여액이 중성이 될때까지 물로 세척한다. 진공(50°C, 20mm)하에 건조시킨 후, N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판 아마이드 (178g, 0.93mol)를 93%수율로 수득한다(용점 : 109 내지 110°C).

(b)메틸렌 클로라이드(200mol)중의 0-톨루이딘(214.4g, 2.0mol) 및 탄산나트륨(117g, 1.1mol)을 함유하는 물(250mol)의 2상용액을 트리메틸아세틸 클로라이드(실시예 1에서 메틸렌 클로라이드 중 약 2.0mol)로 처리한다. 트리메틸아세틸 클로라이드의 첨가는 50분 후에 완결되며, 첨가시 온도는 37 내지 50°C이다. 따뜻한 유기상을 분리하고, 수상을 메틸렌 클로라이드(2 x100mol)로 추출한다. 합한 메틸렌 클로라이드 용액을 1N 염산(2 x100mol), 물(3 x100mol), 10% 염화나트륨(100mol)으로 세척하고, 진공(250°C, 30mm)하에 농축시켜 유동형 결정성 N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판 아마이드를 수득한다. 최종적으로 건조(60°C, 30mm, 24시간)시켜(379g, 1.98mol)를 99% 수율로 수득한다. 생성물의 용점은 108 내지 111°C 이다. 이 생성물은 재결정화 반응을 거치지 않고서 실시예 4(b)에 직접 사용될 수 있다.

[실시예 3]

N-벤질리덴 메틸아민의 합성

(a) 0°C로 냉각시킨, 톨루엔(2000mol)중 벤즈알데히이드(1062g, 10.0mol)의 교반된 용액 표면 아래로 무수 모노메틸아민(약 1 내지 1.5당량)을 주입한다. 모노메틸아민 첨가속도는 반응 온도를 25 내지 30°C로 유지하도록 조절한다. 45분 후 모노메틸아민의 첨가가 완결된다. 유기상을 분리하여 진공하에 농축시킨다. 잔여 오일을 증류시켜 N-벤질리덴메틸아민(1047g, 8.79mol)을 88% 수율로 수득한다. 생성물의 비점은 20mm에서 79°C 이다. 이러한 N-벤질리덴 메틸아민 출발물질은 문헌에 보고되어 있다. [참조 : R. B. Moffett et al, Org. Syn. Coll. Vol. IV, 605-608(1963)].

(b) 0°C로 톨루엔(1000mol)중 벤즈 알데히이드(531g, 5.0mol)의 교반된 용액에 무수 모노메틸아민(약 1 내지 1.5당량)을 기포를 형성시키며 가한다. 모노메틸아민 첨가속도는 반응 온도를 25 내지 30°C로 유지하도록 조정한다. 반응의 진행 과정을 가스 크로마토그래피 [80/100mesh, CHcomosorb W 칼럼 상에서 6'-2mm, 3% OV-101(실리콘 중합체)사용]로 추적한다. 30분후, 모노메틸아민의 첨가를 중지하고, 50분 후, 벤즈알데히이드의 N-벤질리덴메틸아민으로서의 전환율은 99%이다. 이때, 수상을 분리하고, 톨루엔상을 진공(50° 내지 60°C, 30mm)하에 농축시켜 무색의 연황색 오일(657g)을 수득한다. 이 조질의 오일은 NMR 및 가스 크로마토그래피 분석 결과, N-벤질리덴메틸아민 76%와 톨루엔 24% 를 함유하고 있는 것으로 나타났다. CG 에 의한 결과, N-벤질리덴메틸아민으로의 전환율은 99.7% 이상이다. N-벤질리덴메틸아민의 계산된 수율은 84%이다. 이 조생성물은 증류과정 없이 다음의 반응에 상용될 수 있다.

[실시예 4]

N-[2-(2-메틸아미노-2-페닐에틸)-페닐]-2,2-디메틸프로판 아마이드의 합성

(a)THF(500ml, 4Å분자체 상에서 건조)중 N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아מיד(95.6g, 0.5mol)의 교반된 용액을 0°C로 냉각시키고, 헥산(630ml, 1.0mol)중 1.6M n-부틸리튬으로 처리한다. 45분후, n-부틸리튬의 첨가가 완결된다. 첨가 도중 외부에서 냉각시켜 혼합물의 온도를 10°C 이하로 유지시킨다. 생성된 2음이온 용액을 약 1 내지 2시간 동안, 균질한 오렌지색 용액이 백색의 불균질 슬러리가 될때까지 0°C 에서 유지시킨다.이어서 2음이온을 N-벤질리덴메틸아민(63.7g, 0.6mol)으로 킨칭하고, 15 내지 25°C에서 30분간 유지시킨다. 반응 혼합물을 에테르(200ml)로 희석하고, 분쇄한 얼음(200g)으로 처리하여, 15분간 교반한다. 유기상을 분리하고, 염화나트륨 포화 용액으로 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 잔류 오일을 5°C에서 헥산(400mol)으로 부터 결정화시켜, N-[2-(메틸아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판아מיד (121.2g, 0.39mol) 를 78% 수율로 수득한다. 생성물의 용점은 85 내지 86°C 이다.

(b)N-[(2-메틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아מיד(95.6g,0.5mol)와 THF(200mol)의 불균질 혼합물을 0내지 10°C 에서 건조 질소 대기하에 교반한다. 헥산(305mol)중 1.6M n-부틸리튬 제 1당량을 급속히(약

5분)가하면 온도가 20℃ 로 상승하고, 동시에 출발물질이 완전히 용해된다. (제 1당량을 대한 종말 점은 중량 측정 또는 극소량의 2음이온 형성시 일어나는 현저한 색변화 관찰로 알 수 있다). 헥산 (305cc)중 1.6M n-부틸리튬 제2당량을 가하고, 2음이온 용액을 0 내지 5℃ 에서 1내지 2시간 동안 유지시킨다. 0.6몰을 함유하는 톨루엔중 76% 용액의 N-벤질리덴메틸아민(89cc)을 가하여 불균질 혼합물이 균질한 2상용액(생성된 1음이온은 THF :헥산의 비율이 본 실시예에서와 같이 감소될 때 비혼화성이다)을 형성한다. 2상 용액을 0 내지 5℃ 에서 30분간 교반한 다음, 물(300ml)로 처리한다. 유기상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 45℃ 에서 진공(300mm)하에 농축시켜 결정성 생성물을 수득한다. 차가운 헥산(300ml)으로부터 재결정화시켜 N-[2-(2-메틸아미노-2-페닐에틸)-2,2-디메틸 프로판아미드(118g, 0.38mol)를 수율로 수득한다(용점 : 85 내지 86℃).

[실시예 5]

N-메틸-2-아미노- α -페닐펜에틸아민 디하이드로 클로라이드의 합성

(a) N-[2-(2-메틸아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸 프로판아미드(62g, 10.2mol)를 6N HCL(124g)에 용해시키고, 100℃ 에서 질소 대기하에 24시간 동안 교반한다. 따뜻한 반응 혼합물(약 35 내지 40℃)을 톨루엔(2 x100ml)으로 추출하여 트리메틸아세트산을 회수한다. 수상은 단-스타크(Deam-stak)상 분리를 사용하여 톨루엔과 공비증류시켜 건조시킨다. 생성물을 여과 하여 모으고, 뜨거운 2-프로판올(200mol)중에 슬러리화한 다음, 다시 여과하고, 45℃ 에서 진공(30mm)하에 12시간 동안 건조시켜 N-메틸-2-아미노- α -페닐 펜에틸아민 디하이드로 클로라이드(58.7g, 0.196mol)을 98% 수율로 수득한다. 생성물의 용점은 251 내지 253℃ 이다.

(b) N-[2-(2-메틸아미노-2-페닐에틸)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드(155g, 0.5mol)를 6N HCl(310g)에 용해시키고, 100℃ 에서 질소 대기하에 28시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 23℃ 로 냉각시키고, 톨루엔(200ml)을 가한다. 수상으로부터 생성물이 결정화될때까지 계속 교반한다. 생성물을 여과하여 모으고, 톨루엔(2 x50mol)으로 세척한 다음, 진공(30mm)하에 60℃ 에서 60시간동안 건조시켜 N-메틸-2-아미노- α -페닐펜에틸아민 디하이드로 클로라이드(139g)를 93% 수율로 수득한다. 생성물의 용점은 252 내지 254℃ 이다. 여액의 유기상을 진공하에 농축시켜 트리메틸아세트산을 58% 회수한다. 여액의 수상으로부터 2차분의 N-메틸-2-아미노- α -페닐펜에틸아민 디하이드로 클로라이드(9.3g, 6%)를 수득한다. 생성물의 총수율은 99%이다.

[실시예 6]

4,5-디하이드로-2,3-디메틸-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀 하이드로 클로라이드의 합성.

아세트니트릴(500ml)중 N-메틸-2-아미노- α -페닐펜에틸아민 디하이드로 클로라이드(150g, 0.5mol)의 불균질 혼합물을 트리에틸오르토 아세테이트(202mol, 1.1mol)로 처리하고, 건조 질소 대기하에 교반하면서 70℃로 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시킨 다음, 잔류 고체를 -10℃에서 2-프로판올로 부터 재결정화 시켜 2,3-디메틸-페닐-4-3H-1,3-벤조 디아제핀 하이드로 클로라이드(118g, 0.413mol)을 83% 수율로 수득한다. 생성물의 용점은 239.5 내지 241℃ 이다.

[실시예 7]

4,5-디하이드로-2,3-디메틸-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀 (유리 염기)의 합성

아세트 니트릴(4Å 분자 체상에서 건조, 36ml)중 N-메틸-2-아미노- α -페닐펜에틸아민 디하이드로 클로라이드 염(9g, 0.03mol)의 불균질 혼합물을 트리에틸오르토 아세테이트(9.37g, 11mol, 0.06mol)로 처리하고, 건조 질소 대기하에 교반하면서 70℃로 가열한다. 50℃에서 약 15분동안 가열한 후, 반응 혼합물은 균질하게 된다. 반응 혼합물을 진공하게 농축시키고, 톨루엔 100ml 와 5% 수산화나트륨 50ml 사이에 분배시킨다. 톨루엔상을 10% 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨상에 건조시킨 다음, 여과하고, 진공하에 농축시켜 밝은 황갈색의 고체 생성물을 수득하는 데, 이는 가스 크로마토그래피에 의한 결과96.7%의 2,3-디메틸-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀인 것으로 나타났다. 조질의 유리염기 생성물을 82℃에서 15ml의 2-프로판올로부터 재결정화시키고, 헥산 30ml로 희석한 다음, 45℃에서 건조(30mm, 12시간)시켜 용점이 144.5 내지 145.4℃인 6.64g(0.0185 mol)의 생성물을 16.8%수율로 수득한다(4.64g, 0.00185mol).

2차 수거분을 5ml의 2-프로판올 로부터 재결정화 시키고, 헥산 3ml로 세척한 다음, 40℃에서 건조 (30mm, 12시간)시켜 용점이 143.5 내지 144.5℃인 1.92g, (0.0077mol)의 생성물을 25.6% 수율로 수득한다.

1차 수거분을 부터의 모액(0.64g)에는 0.24g(수율 3.2%)의 생성물이 함유되어 있다.

[실시예 8]

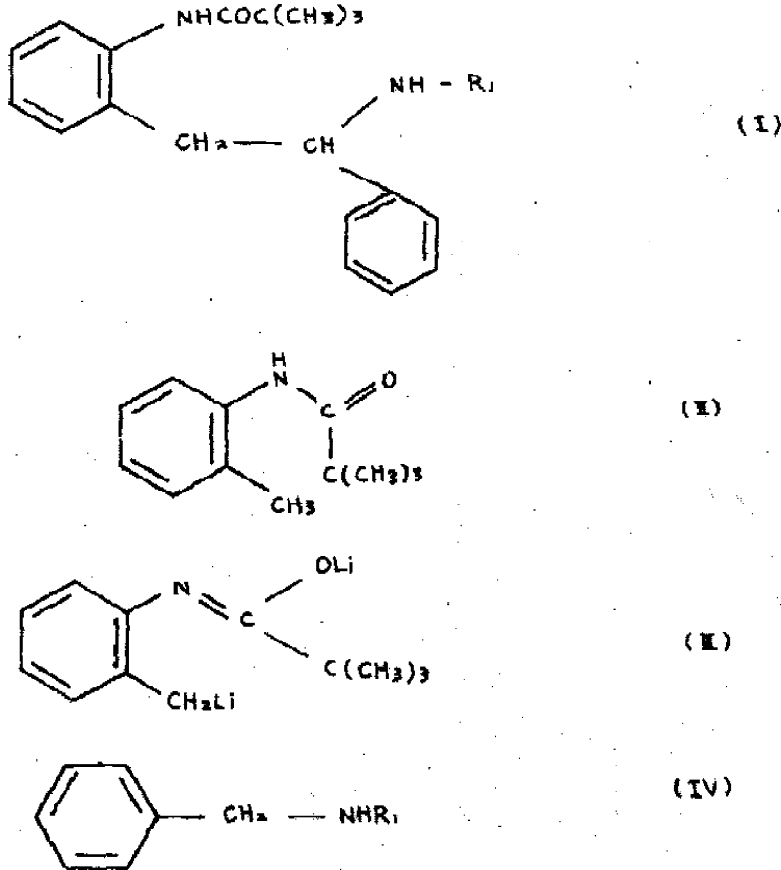
4,5-디하이드로-2,3-디메틸-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀 (유리 염기)의 하이드로 클로라이드 염으로의 전환.

실시예 7에서 수득한 2,3-디메틸-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀 유리 염기 1.9g(0.0759mol)을 2-프로판올에 용해시키고, 5 내지 10℃에서 무수 HCl로 포화시킨 과량의 2-프로판올로 처리한다. 4,5-디하이드로-2,3-디메틸-4-페닐-3H-1,3-벤조 디아제핀의 모노 하이드로 클로라이드 염을 용액으로부터 재결정화 시키고, 여과하여 회수한다. 모노하이드로 클로라이드 염의 용점은 241 내지 242℃이다. 염을 건조(60℃, 30mm, 24시간)시켜 1.50g의 백색 결정성 분말을 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

구조식(II)의 N-아실화-O-톨루이딘을 n-알킬리튬과 반응시켜 구조식(III)의 디리티오 중간체를 수득하고, 수득된 화합물은 일반식(IV)의 N-벤질리덴아민으로 케칭(guenching)함을 포함하여, 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁ 은 수소 또는 C₁-C₅-알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, N-아실화-O-톨루이딘을 불활성 에테르성 및 탄화수소 용매중의 용액으로 거의 무수 대기하에 n-알킬 리튬과 반응시킴을 포함하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 에테르성 용매가 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란 및 디메톡시 에탄으로 구성된 그룹으로부터 선택되고 탄화수소 용매가 헥산인 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서 N-아실화-O-톨루이딘을 n-알킬리튬과 약 -70°C 내지 약 30°C에서 약 0.5 내지 약 5시간 동안 반응시킴을 포함하는 방법.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 반응을 약 -10°C 내지 약 30°C에서 약 1시간 내지 약 2시간 동안 수행하는 방법.

청구항 6

제 2 항에 있어서, n-부틸리튬의 용액을 N-아실화-O-톨루이딘에 가하는 방법.

청구항 7

제 1 항에서, 약 -78°C 내지 약 35°C에서, 거의 무수 대기하에 약 5분 내지 약 1시간 동안 케칭하는 방법.

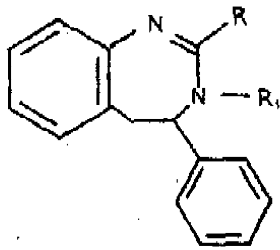
청구항 8

제 7 항에 있어서, 디리티오 중간체를 기준으로 하여 약 1 내지 약 2몰 당량의 N-벤질리덴 알킬아민으로 약 0°C 내지 약 25°C에서 케칭하는 방법.

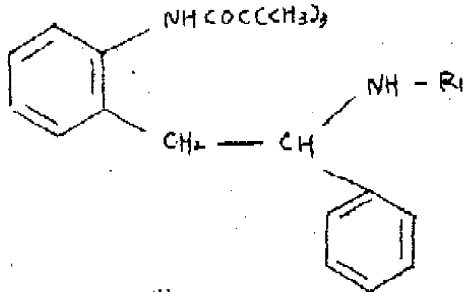
청구항 9

일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염을 수득하고, 수득된 화합물을 일반식(VI)의 화합물과 폐환반응시킴을 포함하여, 일반식(VII)의 4,5-디하이드로-4-페닐-3H-

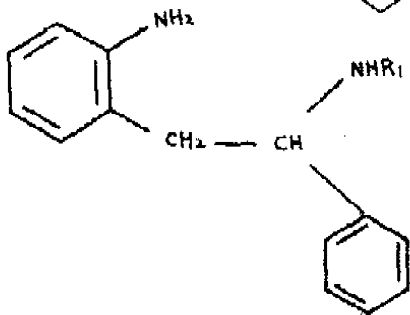
1,3-벤조 디아제핀 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 제조하는 방법.



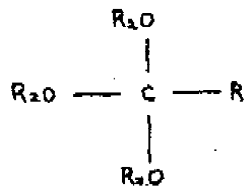
(VI)



(I)



(V)

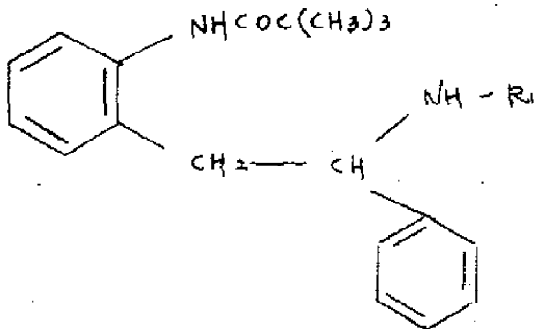


(VI)

상기식에서, R 및 R₁ 은 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C₁-C₅ -알킬이고 ; R₂ 는 메틸 또는 에틸이다.

청구항 10

일반식 (I)의 화합물



(I)

상기식에서 R₁은 수소 또는 C₁ 내지 C₅- 알킬이다.