

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 495/04

(45) 공고일자 1992년 10월 09일
(11) 공고번호 특 1992-0008824

(21) 출원번호	특 1989-0013567	(65) 공개번호	특 1990-0004745
(22) 출원일자	1989년 09월 21일	(43) 공개일자	1990년 04월 12일
(30) 우선권주장	249,043 1988년 09월 23일 미국(US) 401,628 1989년 09월 06일 미국(US)		
(71) 출원인	오르토 파마슈티칼 코포레이션 벤자민 에프. 램버트		
(72) 발명자	미합중국 뉴저지 08869-0602 래리탄 유 에스 루트 202번 제프리 비. 프레스 미합중국 뉴저지 08533 록키 힐 프린스턴 애비뉴 78 파울린 샌필리포 미합중국 뉴저지 08822 플레밍턴 서전츠빌 로드 97 제임스 제이. 맥널리 미합중국 뉴저지 08829 하이 브리지 리지 로드 13 로버트 팔로티코 미합중국 뉴저지 08502 벨리 미드 블랙 호스 런 40		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : 김혜원 (책)
자공보 제2989호)

(54) 혈압강하제로서 유용한 치환된 티에노피란

요약

내용 없음.

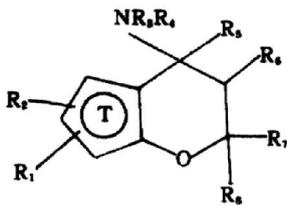
명세서

[발명의 명칭]

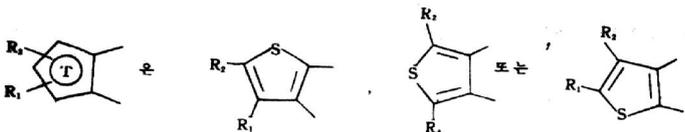
혈압강하제로서 유용한 치환된 티에노피란

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식의 치환된 티에노피란 유도체 및 이의 광학이성체에 관한 것이다.



상기식에서,

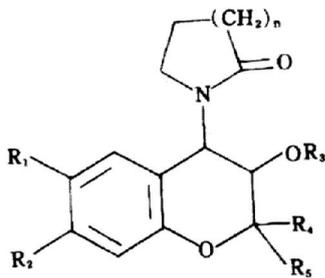


이고; R₁ 및 R₂는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸; 브로모, 클로로 또는 요오도와 같은 할로겐; 저급알킬(C₁₋₄), 아실(C₂₋₄), 치환된 아실(C₂₋₄)(여기에서, 치환제는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도와 같은 할로겐이다), 벤조일, 치환된 벤조일(여기에서, 치환제는 브로모, 클로로 또는 요오도와 같은 할로겐; 또는 알킬(C₁₋₄), 알콕시(C₁₋₄), 아실(C₂₋₄), 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다), 알콕시(C₁₋₄) 카보닐, CHO, COOH, CONH₂, CON(R)₂ [여기에서, R은 알킬(C₁₋₄)이다] 및 NHCOR중에서 선택되

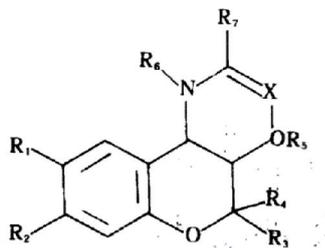
며; 여기에서 R은 알킬(C₁₋₄), 알콕시(C₁₋₄), 페닐 또는 치환된 페닐(여기에서, 치환제는 브로모, 클로로 또는 요오드와 같은 할로겐; 또는 저급알킬(C₁₋₄), 저급알콕시(C₁₋₄), 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸 또는 저급아실(C₁₋₄), 이다)이고; R₂ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 치환된 아실(여기에서, 치환제는 CN 또는 CF₃이다), 저급알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜 카보닐, 벤조일 또는 치환된 벤조일 [여기에서, 치환제는 브로모, 클로로 또는 요오드와 같은 할로겐; 또는 저급알킬(C₁₋₄), 저급알콕시(C₁₋₄), 저급아실(C₂₋₄), 트리플루오로메틸, 니트로, 시아노 및 RCONH(여기에서, R은 알킬(C₁₋₄)이다)이다]중에서 선택되거나; R₃R₄N은 함께 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환과 같은 헤테로시클릭환, 또는 이소인돌론을 포함하는 C₃₋₉ 락탐, 또는 글리신 무수물을 형성할 수 있으며; R₅는 수소가거나, R₆과 함께는 이중결합을 형성하고; R₆는 수소, 히드록시, 알콕시(C₁₋₆), 아실옥시(C₂₋₇), 벤조일 또는 치환된 벤조일[여기에서, 치환제는 브로모, 클로로 또는 요오드와 같은 할로겐; 또는 저급알킬(C₁₋₄), 저급알콕시(C₁₋₄), 저급아실(C₂₋₄), 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸이다]이며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께는 C₅₋₈환을 형성한다.

치환된 티에노피란 유도체는 평활근 긴장 이완제이며, 그자체로도 고혈압질환, 앙기나(angina), 및 건강치 못한 부분환류(regional perfusion)(예: 레이노병(Raynaud's disease)에 의하여 특징지워지는 기타의 혈관장애의 치료를 위한 혈관조직에서의 유용성을 갖는다. 기타의 존재가능한 유용성으로는 기관지확장, 우테린(uterine) 완화, 장고유운동성 장애, 원형탈모증, 천식 및 실금의 치료를 포함한다. 또한, 이들 화합물은 약물학적 특성이 유사한 성분을 제조하는데 중간체이다.

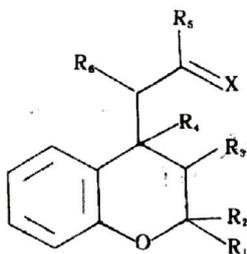
유럽 특허출원 제 120,426호는 혈압강하제로서 유용한 다음 일반식의 치환된 벤조피란을 기술하고 있다:



유럽 특허출원 제 139,992호는 혈압강하제로서 유용한 다음 일반식의 치환된 벤조피란을 기술하고 있다:

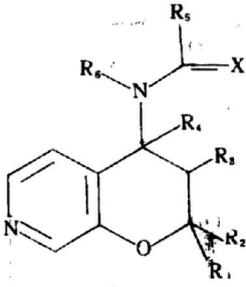


유럽 특허출원 제 205,292호는 혈압강하제로서 유용한 다음 일반식의 치환된 피라노[3,2-c]피리딘 유도체를 기술하고 있다:

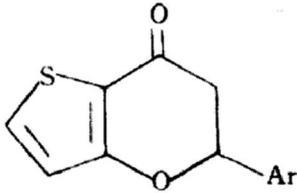


영국 특허 제 013786호는 혈압강하제로서 유용한 다음 일반식의 피라노[3,2-c]피리딘 유도체를 기술하고

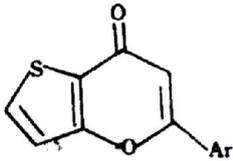
있다:



다음 구조식의 항비루스성 플라반(Flavan)의 티오펜 동족체는 당해분야에 공지되어 있다[참조:Arch. Pharm. (Weinheim)318, 70 (1985)]:

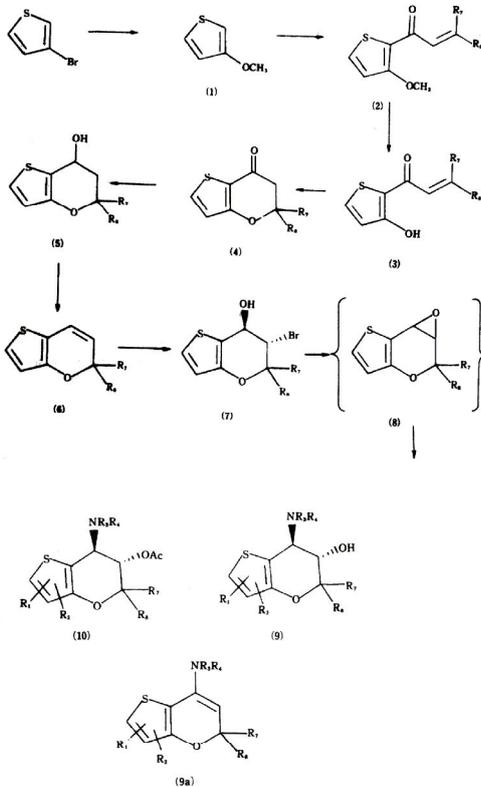


또한 다음 구조식의 플라본 및 잔톤의 티오펜 이소스터(isoster)도 당해분야에 공지되어 있다[참조:Tetrahedron, 33, 191 (1977)]:



본 발명은 가장 광범위한 국면에서, 혈압강화제로서 유용한 치환된 티에노피란에 관한 것이다. 또한 티에노피란을 제조하는데 사용된 몇몇의 중간체는 신규한 화합물이며 본 발명의 부분인 것으로 간주된다.

본 발명의 치환된 티에노피란은 반응도식 1에 표시한 바와 같이 제조된다:



반응식 1로부터 볼 수 있는 바와 같이, 3-브로모티오펜으로부터 제조된 3-메톡시티오펜(1)[참조:S.

Gronowitz, Arkiv. Kemi., 1958, 12,239]은 0 내지 25°C에서 1 내지 24시간 동안 염화메틸렌, 클로로포름 또는 THF와 같은 불활성 용매중에서, 3,3-이치환된 아크릴로일 염화물, 및 염화주석(IV), 염화제2철, 염화아연 등과 같은 루이스산 촉매로 처리하여, 불포화 케톤 유도체(2)를 수득한다. 화합물(2)상의 메톡시 그룹은 -20 내지 20°C에서 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 불활성 용매중에서 삼불화붕소, 삼브롬화붕소, 삼염화붕소, 염화탄소 피리디늄 또는 요오드화트리메틸실릴과 같은 성분의 작용에 의해 분할시켜, 알콜(3)을 수득한다. 화합물(3)을 환원도에서 벤젠, 톨루엔 등과 같은 불활성 용매중에서 P-톨루엔설폰산과 같은 양자성 산으로 처리하여, 5,5-이치환된 티에노[3,2-b]피란-7-온(4)을 수득한다.

케톤(4)을 알콜 또는 THF와 같은 적합한 용매중에서 붕수소화나트륨, 수소화알루미늄 리튬 등과 같은 환원제로 환원시켜 알콜(5)을 수득한다. 화합물 (5)을 -20 내지 20°C에서 분자시브를 사용하여 디클로메탄, THF 또는 벤젠과 같은 불활성 용매중에서 산조건(예 : P-톨루엔설폰산)하에서 탈수시켜, 물을 제거하여 올레핀(6)을 수득한다. 이와는 달리, 케톤(4)을 환원시킬 수도 있으며 비분리된 조 알콜(5)은 유사한 조건하에서 직접 올레핀(6)으로 전환시킬 수도 있다. 올레핀(6)의 브로모히드린(7)으로의 전환은 0 내지 50°C에서 DMSO 또는 DMF와 같은 용매중에서 N-브로모석신이미드 및 물의 작용에 의해 수행된다. 통상, 브로모히드린(7)은 분리하지 않고 사용하며, -20 내지 0°C에서 DMSO 또는 DMF와 같은 용매중에서 수소화나트륨 또는 수산화나트륨과 같은 염기로 처리하여, 불안정한 에폭시드(8)을 형성시킨다. 이와는 달리, 올레핀(6)은 지방족 알콜 또는 디클로로메탄과 같은 용매중에서 m-클로로퍼벤조산 또는 퍼트리플루오로아세트산과 같은 과산을 사용하여 직접 에폭시드(8)로 전환시킬 수 있다. 아민 또는 아미드 유도체의 음이온은 동일반응계내에서 피롤리딘 또는 피페리딘과 같은 각종 아민, 또는 피롤리딘, 피페리딘, 카프롤락탐, 벤즈아미드 및 p-니트로벤즈아미드와 같은 치환된 벤즈아미드와 같은 각종 아미드를 실온에서 DMF 또는 DMSO와 같은 용매중에서, 수소화나트륨으로 처리함으로써 제조된다. 이어서, DMF, DMSO 등과 같은 용매중의 에폭시드(8)는 이렇게 하게 형성된 아민 또는 아미드 음이온으로 처리하여, 0 내지 20°C에서 1 내지 8일 동안 화합물(9)(R₁ 및 R₂는 H이다)을 형성한다.

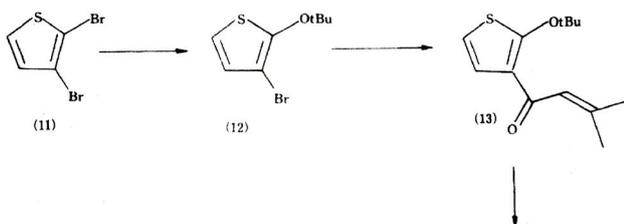
화합물(9)을 브롬 또는 질산 등과 같은 친전자물과 반응시켜, 예를 들면, R₁ 및 R₂가 브롬 또는 나트로인 상응하는 치환된 티에노피란(9)을 수득한다. 예를 들면, 친전자물이 염화아세트 또는 아세트산 무수물과 같은 아실화제이고, 반응을 -20 내지 20°C에서 루이스산 또는 양자성산 촉매의 존재하에 약 1시간 내지 6일동안 수행하는 경우, 생산물은 아실옥시 유도체(10)(R₁ 및 R₂는 수소이다). 유사한 조건하에서 적절한 친전자물과 유사하게 반응시켜 아실 아세테이트(10)(R₁ 또는 R₂는 아실, 예를 들면, 아세틸이다)를 제조한다. 아세테이트(10)를 약 0 내지 25°C에서 1 내지 24시간 동안 메탄올성 수산화나트륨 또는 탄산나트륨과 반응시켜 화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 아실, 예를 들면, 아세틸이다)을 수득한다.

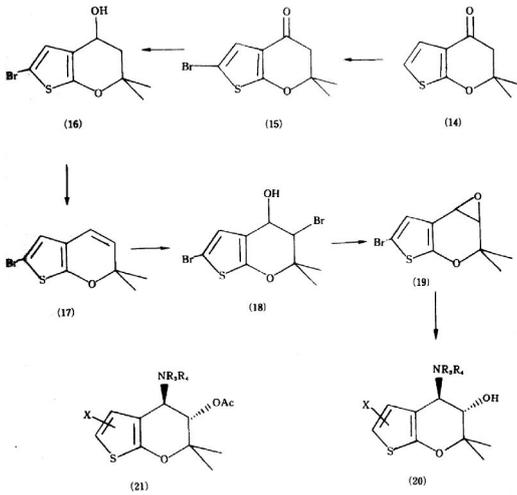
화합물(9)을 40 내지 150°C에서 1 내지 16시간 동안 THF, DMF등과 같은 용매중에서 수소화나트륨과 같은 염기와 반응시켜, 엔아민(9a)을 제조한다.

이와는 달리, 에폭시드(8)은 약 -20 내지 100°C에서 DMF 또는 DMSO와 같은 극성 용매중에서 나트륨아지드와 반응시켜 아지드(9)(NR₂R₃는 N₃이다)를 수득한다. 아지드를 약 0 내지 100°C에서 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 알콜과 같은 용매중에서 수소화알루미늄 리튬 또는 붕수소화나트륨과 같은 전형적인 수소화물 환원제와 반응시키거나, 아세트산 또는 묽은 염산에서 아연 또는 철과 같은 금속과 반응시켜 상응하는 아미노알콜(9)(R₃ 및 R₄는 H이다)을 수득한다. 이 아민을 염화아세틸, 염화벤조일 또는 치환된 염화벤조일과 같은 아실화제와 반응시켜, 예를 들면, R₃ 또는 R₄가 아세틸, 벤조일 또는 치환된 벤조일과 같은 아실그룹인 본 발명의 화합물(9)을 수득한다.

화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 Br이다)을 일산화탄소의 존재하에 25 내지 150°C에서 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 알콜성 용매중에서 이 염화팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 염화물 또는 팔라듐 디아세테이트와 같은 유기금속성분으로 처리하여 화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 CO₂R이고; 여기에서, R은 Me, Et 또는 Pr이다)을 수득한다. 화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 CO₂R이고; 여기에서 R은 Me, Bt 또는 Pr이다)을 0 내지 50°C에서 1 내지 10일 동안 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 알콜성 용매에서 암모니아, 염화암모늄 또는 수산화암모늄과 반응시켜 화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 CONH₂이다)을 수득한다. 화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 CONH₂이다)을 트리플루오로아세트산 무수물과 같은 탈수화제로 처리하여 화합물(9)(R₁ 또는 R₂는 CN이다)을 제조한다.

본 발명의 티에노[3,2-b]피란 화합물을 반응도식 2에 따라 제조된다:





반응도식으로부터 볼 수 있는 바와 같이, 2,3-디브로모티오펜(11)은 문헌[참조: Tetrahedron, 1965, 21, 3331]의 공정에 의해 2-3급 -부톡시-3-브로모티오펜(12)으로 전환된다. 이어서, 화합물(12)은 3급-부틸리튬으로 처리한 다음, 약 -70 내지 50°C에서 메틸에스테르, 에틸 에스테르, 염화산, 산 무수물 또는 아마이드 유도체와 같은 3,3-이치환된 아크릴로일 산 유도체로 아실화시켜 화합물(13)을 수득한다.

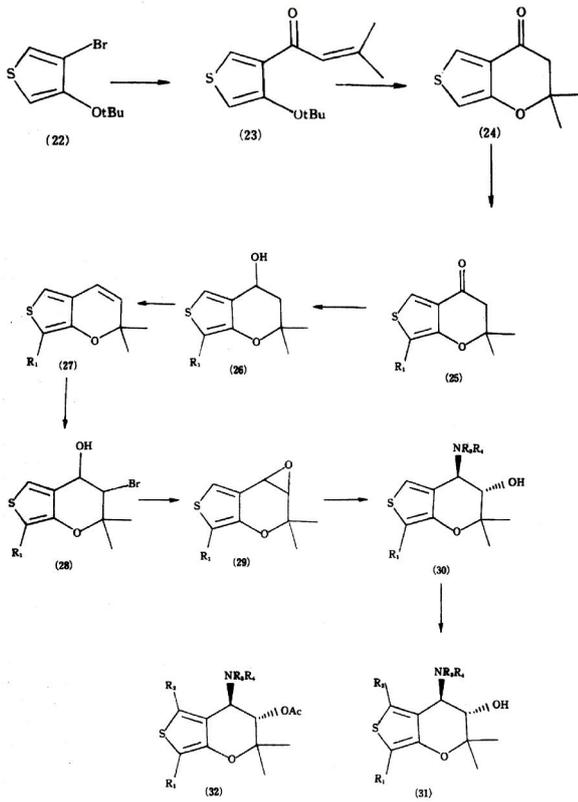
3급-부틸 그룹의 제거 및 환폐쇄는 화합물(13)을 촉매 p-톨루엔설폰산의 존재하에 벤젠, 톨루엔 또는 크살렌과 같은 불활성 용매에서 가열함으로써 수행하여, 3,3-디메틸티에노[2,3-b]피란-5-온(14)을 수득한다. 화합물(14)은 0 내지 약 25°C에서 약 1 내지 24시간 동안 염화메틸렌, 클로로포름 또는 THF와 같은 불활성 용매에서 브로마시켜, 7-브로모-3,3-디메틸티에노[2,3-b]피란-5-온(15)을 수득한다. 화합물(15)은 약 0 내지 25°C에서 디에틸 에테르, THF 또는 지방족 알콜과 같은 용매에서 수소화알루미늄 리튬 또는 붕소수화나트륨을 사용하여 알콜(16)로 전환시킨다.

화합물(16)을 탈수시켜 올레핀(17)을 수득한다. 이와는 달리, 케톤(15)을 환원시킬 수도 있으며, 비분리된 조 알콜(16)을 유사한 조건하에서 화합물(17)로 직접전환시킬 수도 있다. 화합물(17)의 브로모히드린(18)으로의 전환은 극성 용매중에서 N-브로모석신이미드 및 물의 작용에 의해 수행된다. 통상, 브로모히드린은 분리하지 않고 사용하며, 염기로 처리하여 불안정한 에폭시드(19)를 형성시킨다. 이와는 달리, 올레핀(17)은 지방족 알콜 또는 디클로로메탄과 같은 용매중에서 m-클로로퍼벤조산 또는 페트리플루오로아세트산과 같은 과산을 사용하여 직접 에폭시드(19)로 전환시킬 수 있다. 아민 또는 아마이드 유도체의 음이온은 피롤리딘 또는 피페리딘과 같은 각종 아민, 또는 피롤리딘, 피페리딘, 카프롤락탐, 벤즈아미드 및 p-니트로벤즈아미드와 같은 치환된 벤즈아미드와 같은 각종 아마이드를 수소나트륨으로 처리함으로써 동일반응계내에서 제조된다. 에폭시드(19)는 이렇게 하여 형성된 아민 또는 아마이드 음이온으로 처리하여 화합물(20)(R₁은 Br이고, R₂는 H이다)을 형성시킨다. 화합물(20)상의 브롬을 제거한 다음, 질산등과 같은 친전자물과 반응시켜, 예를 들면, R₁ 또는 R₂가 니트로인 치환된 화합물(20)을 수득한다. 친전자물이 염화아세틸 또는 아세트산 무수물과 같은 아실화제이고, 반응을 루이스산 또는 양자성 산촉매의 존재하에 약 -20 내지 20°C에서 1시간 내지 6일 동안 수행하는 경우, 생성물은 아실옥시 유도체(21)(R₁ 또는 R₂는 H이다)이다. 더우기, 반응은 유사한 조건하에서 아실 아세테이트(21)(R₁ 또는 R₂는 아실, 예를 들면, 아세틸이다)를 제조한다. 화합물(21)을 약 0 내지 25°C에서 1시간 동안 메탄올성 수산화나트륨 또는 탄산나트륨과 반응시켜, 아실 화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 아실, 예를 들면, 아세틸이다)을 수득한다.

화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 Br이다)은 일산화탄소의 존재하에 25 내지 150°C에서 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 알콜성 용매중에서 이염화팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 염화물 또는 팔라듐 디아세테이트와 같은 유기금속 성분으로 처리하여 화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 CO₂R이고; 여기에서, R은 Me, Et 또는 Pr이다)을 수득한다. 화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 CO₂R이고; 여기에서, R은 Me, Et 또는 Pr이다)을 0 내지 50°C에서 1 내지 10일 동안 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 알콜성 용매중에서 암모니아, 염화암모니아 또는 수산화암모늄과 반응시켜 화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 CONH₂이다)을 수득한다. 화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 CONH₂이다)을 트리플루오로아세트산 무수물과 같은 탈수제로 처리하여 화합물(20)(R₁ 또는 R₂는 CN이다)을 제조한다.

이와는 달리, 반응도식 1과 유사한 방법으로 에폭시드(19)를 나트륨 아지드와 반응시켜 아지드(20)(NR₃, R₄는 N₃이다)를 수득한다. 이 아지드를 환원시켜 아미노알콜(20)(R₃ 및 R₄는 H이다)을 수득한다. 이 아민을 염화아세틸, 염화벤조일 또는 치환된 염화벤조일과 같은 아실화제를 반응시켜, 예를 들면, R₃ 또는 R₄가 아세틸, 벤조일 또는 치환된 벤조일과 같은 아실그룹인 본 발명의 화합물(20)을 수득한다.

티에노[3,4-b]피란은 반응도식 3에 따라 제조된다;



이 반응순서에서, 3,4-디브로미티오펜은 문헌[참조:Tetrahedron, 1965, 21, 3331]의 공정에 의해 3-브로모-4-3급-부톡시티오펜(22)으로 전환되고, 이것은 번갈아 동일한 문헌의 공정에 따라 3-리티오-4-3급-부톡시티오펜으로 전환된다. 3-리티오 화합물을 약-70 내지 50°C에서 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 염화산, 산 무수물 또는 아마이드 유도체와 같은 3,3-이치환된 아크릴로일산 유도체와 반응시켜 불포화 케톤 유도체(23)를 수득한다. 화합물(23)을 약 50 내지 250°C에서 P-톨루엔 설폰산, 황산 등과 같은 양자성 산 촉매와 순수하게 반응시키거나, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 불활성 용매중에서 반응시켜, 폐환된 티에노[3,4-b]피란은 유도체(24)를 수득한다. 화합물(24)을 0 내지 약 25°C에서 약 1 내지 24시간 동안 염화메틸렌, 클로로포름 또는 THF와 같은 용매중에서 브롬화시켜, 3-브로모-5,6-디메틸티에노[3,4-b]피란-7-온(25)을 수득한다. 반응도식 1에 기술한 바와 같은 반응조건을 필수적으로 이용하여, 케톤을 환원시켜 알콜(26)을 수득하고 이것을 탈수시켜 올레핀(27)을 수득한다. 올레핀(27)을 극성 용매중에서 N-브로모석신이미드 및 물로 처리하여, 브로모히드린(28)을 수득하고 이것을 에폭시드(29)로 전환시킨다. 반응도식 1에 기술한 바와 유사한 방법으로 에폭시드(29)도 역시 극성 용매중에서 나트륨 아지드와 반응시켜, 아지드 알콜(30)(NR₃R₄는 N₂이다)을 수득할 수도 있다. 이 아지드는 양자성 산중에서 수소화물 또는 금속과 같은 환원제로 환원시켜 아미노알콜(30)(R₃ 및 R₄는 H이다)을 수득한다. 이 아민을 염화아세틸, 염화벤조일 또는 치환된 염화벤조일과 같은 아실화제와 반응시켜, 예를 들면, R₃ 또는 R₄가 아세틸, 벤조일 또는 치환된 벤조일과 같은 아실그룹인 본 발명의 화합물(30)을 수득한다.

이와는 달리, 올레핀(27)은 지방족 알콜 또는 디클로로메탄과 같은 용매중에서 m-클로로퍼벤조산 또는 퍼트리플루오로아세트산과 같은 과산을 사용하여 직접 에폭시드(29)로 전환시킬 수 있다. 화합물(29)은 각종 아민 및 아마이드의 음이온과 반응시켜 아미노알콜(30)(R₁ 및 R₂는 H이다)을 수득한다. 이들 유도체를 브롬, 염소, 염화설파릴 또는 질산과 같은 친전자물과 반응시켜, 각각 치환된 유도체(30)(R₁ 또는 R₂는 Br, I 또는 NO₂이다)를 수득한다. 친전자물이 염화아세틸 또는 아세트산 무수물과 같은 아실화제이고 루이스산 또는 양자성 산 촉매를 사용하는 경우, 생성물은 아세틸 아세톡시 유도체(32)(R₁ 또는 R₂는 아세틸이다)이고 이것을 알콜성 염기로 처리하여 아미노알콜(30)(R₁ 또는 R₂는 아세틸이다)로 전환시킬 수도 있다.

R₇ 및 R₈이 시클로알킬인 이들 화합물은, 시클릭케톤을 비티히 포스포늄 일라이드 시약과 반응시켜 R₇ 및 R₈이 시클로알킬인 이들 화합물을 제조하기 위하여 사용한 출발물질의 아크릴산 성분인 3,3-시클로알킬리딘 카복실산을 형성시킴으로써 제조될 수 있다.

화합물(30)을 40 내지 150 °C에서 1 내지 16시간동안 THF, MF등과 같은 용매중에서 수소화나트륨과 같은 염기와 반응시켜 상응하는 엔아민을 제조한다.

화합물(30)(R₁ 또는 R₂는 Br이다)은 25 내지 150°C에서 일산화탄소의 존재하에 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 알콜성 용매중에서 이염화팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 염화물 또는 팔라듐 디아세테이트와 같은 유기금속성분으로 처리하여, 화합물(30)(R₁ 또는 R₂는 CO₂R이고; 여기에서, R은 Me, Et 또는 Pr이다)을 수득한다. 화합물(30)(R₁ 또는 R₂는 CO₂R이고; 여기에서, R은 Me, Et 또는 Pr이다)은 0 내

지 50°C에서 1 내지 10일 동안 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 알콜성 용매중에서 암모니아, 염화암모늄 또는 수산화암모늄과 반응시켜 화합물(30)(R_1 또는 R_2 는 CONH_2 이다)을 수득한다. 화합물(30)(R_1 또는 R_2 는 CONH_2 이다)을 트리플루오로아세트산 무수물과 같은 탈수화제로 처리하여 화합물(30)(R_1 또는 R_2 는 CN 이다)을 제조한다.

화합물(32)은 전술한 바와 같이, 온화한 염기로 처리하여 화합물(31)을 제조한다.

화합물(9)(반응도식 1, R_1 또는 R_2 는 NO_2 이다)은, 예를 들면, 아세트산과 같은 적합한 용매중에서 아세트산 무수물 또는 염화벤조일과 같은 아실화제의 존재하에 탄소상 팔라듐과 같은 전형적인 촉매를 사용하여 촉매적으로 수소화시켜, 예를 들면, 화합물(9)(R_1 또는 R_2 는 NHR 이고, R 은 아세틸 또는 벤조일이다)을 수득한다. 유사한 모양으로, 화합물(20)(반응도식 2, R_1 또는 R_2 는 NO_2 이다) 및 화합물(31)(반응도식 3, R_1 또는 R_2 는 NO_2 이다)을 환원시켜 상응하는 아미드를 수득한다.

비록 시스- 및 트랜스-이성체가 반응순서중에 형성될지라도, 분리되는 생성물은 필수적으로 트랜스-이성체이다.

본 발명의 화합물은 선천적으로 고혈압인 래트(SHR, spontaneously hypertensive rat)에게서 측정된 바와 같이 혈압강화적 활성을 갖는다. 또한, 화합물은 Rb^{86} 유출분석에서 측정된 바와 같이 평활근 세포내에서의 칼륨이온 침투성 변화에 대한 효과를 갖는다[참조: J.M.Smith, A.A.Sanchez A.W.Jones, Blood Vessels, 1986, 23, 297].

약제학적 담체와 밀접하게 혼합하여 활성성분으로서 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 화합기술에 따라 제조할 수 있다. 담체는 투여, 예를 들면, 정맥내, 경구 또는 비경구적 투여를 위하여 바람직한 제제형태에 좌우되어 형태를 광범위하게 취할 수도 있다. 경구투여형태의 조성물을 제조하는 중에, 통상의 어떠한 약제학적 매체라도 이용할 수 있다. : 예를 들면, 현탁제, 부형제 및 액체와 같은 경구 액체제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 착색제 등과 같은 매체를 이용할 수 있거나; 예를 들면, 산제, 캡셀제 및 정제와 같은 경구 고형제제의 경우에는 전분, 당, 희석제, 압화제, 윤활제, 결합제, 붕해제등과 같은 담체를 이용할 수 있다. 이들을 투여하기 용이하기 때문에, 정제 및 캡셀제는 가장 유리한 경구용량 단위형태이며, 이 경우에 고형 약제학적 담체는 명백하게 사용된다. 경우에 따라, 정제는 표준기술로 당 피복 또는 장용피(enteric coating)시킬 수도 있다. 비경구의 경우, 담체는 통상, 예를 들면, 용해성을 돕기 위한 또는 방부의 목적을 위한 기타의 성분 조차 포함할 수도 있지만 무균수를 함유할 것이다. 또한 주사가 가능한 현탁제도 제조할 수 있으며, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁화제등을 사용할 수도 있다. 통상, 약제학적 조성물은 활성성분 약 0.1 내지 약 100mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20mg/kg의 용량단위, 예를 들면, 정제, 캡셀제, 산제, 주사제, 찻숟가락 하나의 양(teaspoonful), 에어로졸등을 함유할 것이다.

하기 실시예 는 본 발명을 보다 상세히 설명되며, 본 발명을 제한하지 않으면서 본 발명을 설명하는 방법인 것이다.

융점측정은 토마스 후버(Thomas Hoover) 모세관 융점장치상에서 수행하며 침착하지 않는다. 모두 화합물은 이의 지정된 구조와 일치하는 스펙트럼(IR, ^1H NMR, MS)을 가지며 박층 크로마토그래피에 의하여 균질하다. ^1H NMR은 브루커(Bruker) WP-100 FT 또는 GE QE-300 분광기상에서 측정한다. MS는 탈착 화학적 이온화기술을 이용하여 피니간(Finnigan) Mat 8230상에서 측정한다. 실리카 겔 60,230 내지 400메쉬를 섬광 크로마토그래피와 매체압 크로마토그래피 둘다에 대하여 사용한다.

[실시예 1]

3-메톡시-2-(3-메틸-1-옥소-2-부텐-1-일)티오펜(2)

디클로로메탄(50ml)중의 3-메톡시티오펜(21.3g, 0.187몰)[참조:S.Gronowitz, Arkiv, Kemi., 1985, 12, 239]을 0 내지 5°C에서 디클로로메탄(350ml)중의 3,3-디메틸아크릴로일 클로라이드(22ml, 0.195몰) 및 염화주석(IV)(23ml, 0.195몰)용액에 가한다. 0 내지 5°C에서 1시간 동안 더 교반한 후, 용액을 빙수(1 L)에 부어 넣는다. 유기층을 분리하고 물로 세척한 다음 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시킨다. 생성된 오일을, 용출제로서 디클로로메탄을 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득한다(29.6g; 수율 81%); 융점 49 내지 51°C;

IR(KBr): 1671, 1628 및 1430cm^{-1} ; MS: m/z

197(MH⁺): ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.98(d, J=1.2Hz, 3H), 2.23(d, J=1.1Hz, 3H), 3.98(s, 3H), 6.85(d, J=5.5Hz, 1H), 6.89(dd, J=1.1Hz, J=1.2Hz, 1H) 및 7.47(d, J=5.5Hz, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 원소분석

계산치(%): C: 61.20, H: 6.16, S: 16.34

실측치(%): C: 61.19, H: 6.17, S: 16.31

3-히드록시-2-(3-메틸-1-옥소-2-부텐-1-일)티오펜(3)

삼염화붕소 용액(디클로로메탄중의 1.0M, 800ml, 0.80몰)을 -10 내지 5°C에서 디클로로메탄(400ml)중의 3-메톡시-2-(3-메틸-1-옥소-2-부텐-1-일)티오펜(52.3g, 0.27몰)용액에 서서히 가한다. 생성된 용액을 -5°C에서 1.5시간 동안 더 교반한다. 급격하게 교반하면서 빙수를 가한다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨상에서 건조시킨 다음, 실리카 겔로 된 패드를 통해 용출시킨다. 용매를 진공 증발시키고 생성된 오일을 -70°C에서 핵산으로부터 결정화시켜 생성물을 황색 고체로서 수득한다(40.0g; 수율82%); 융점 32 내

IR(KBr) : 1641, 1581 및 1541 cm^{-1} ; MS : m/z 183(MH⁺) : ¹H NMR(CDCl₃) : δ
 2.09(d, J=1.1Hz, 3H), 2.30(d, J=1.0Hz, 3H), 6.25(m, 1H), 6.75(d, J=5.3Hz, 1H), 7.37(d, J=5.3Hz, 1H) 및 12.14(s, D₂O와 교환, 1H).

C₁₄H₁₆O₂S에 대한 원소분석

계산치(%) : C : 59.32, H : 5.54, S : 17.59

실측치(%) : C : 59.35, H : 5.51, S : 17.82

지 33 $^{\circ}\text{C}$;

5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온(4)

톨루엔(400ml)중의 3-히드록시-2-(3-메틸-1-옥소-2-부텐-1-일)티오펜(39.0, 0.214몰) 및 p-톨루엔 설펜산(3.5g, 18밀리몰)의 용액을 3.5시간 동안 환류 가열한다. 생성된 용액을 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 갈색 오일(38.62g; 수율99%)을 수득한다. 생성된 오일의 일부를 0.35mmHg에서 145 내지 155 $^{\circ}\text{C}$ 에서 쿠겔로(Kugelrohr)오븐중에서 증류시켜 분석하기 위해 정제하여 호박색 오일을 수득한다;

IR(순수한) : 2979, 1667, 1530 및 1442 cm^{-1} ;

MS : m/z 183(MH⁺) : ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.51(s, 6H), 2.67(s, 2H), 6.67(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.

60(d, J=5.4Hz, 1H).

C₁₄H₁₆O₂S에 대한 원소분석

계산치(%) : C : 59.32, H : 5.54, S : 17.69

실측치(%) : C : 59.39, H : 5.53, S : 17.67

5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(5)

수소화붕소 나트륨(0.97g, 25.5밀리몰)을 에탄올(50ml)중의 5,6-디히드로-5,6디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온(3.1g, 17.0밀리몰) 용액에 가하여 실온에서 2시간 동안 교반한다. 수소화붕소 나트륨0.97g을 더 가하여 혼합물을 16시간 교반한다. 혼합물을 물에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄 용액을 물(5X)로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 생성물을 갈색 오일로

IR(순수한) : 3373, 2976, 1561 및 1400 cm^{-1} ; MS : m/z

186(MH⁺) : ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.34(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.87(m, 1H), 1.94(d, J=7.0Hz, 1H, D₂O와

교환), 2.16(m, 1H), 4.88(m, 1H), 6.57(d, J=5.1Hz, 1H) 및 7.13(d, J=5.4Hz, 1H).

서 수득한다(2.96g; 수율95%);

5,5-디메틸-5H-티에노[3,2-b]피란(6, 방법A)

5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.3g, 7.06밀리몰), p-톨루엔 설펜산(0.11g, 0.58밀리몰) 및 분쇄한 분자체(1.3g)의 혼합물을 -5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 1N 수성 수산화나트륨으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 적색 오일로서 생성물

IR(순수한) : 2976, 1504 및 1531 cm^{-1} ; MS : m/z 187(MH⁺);

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.45(s, 6H), 5.27(d, J=9.8Hz, 1H), 6.30(d, J=9.8Hz, 1H), 6.60(d, J=5.3Hz, 1H)

을 수득(1.17g; 수율99%)한다; 및 6.99(d, J=5.3Hz, 1H).

5,5-디메틸-5H-티에노[3,2-b]피란(6, 방법 B)

수소화붕소 나트륨(3.27g, 86.3밀리몰)을 에탄올(100ml)중의 5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온(12.1g, 66.4몰) 용액에 생성된 혼합물을 17시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 물(400ml)에 부어 넣고 디클로로메탄(2 \times 100ml)으로 추출한다. 디클로로메탄 용액을 물(5 \times)로 세척한다. 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 여과시킨다. 분자체(12g) 및 p-톨루엔 설펜산(1.2g, 6.3밀리몰)을 생성된 용액에 가하여 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고 포화 수성 탄산수성나트륨을 세척하여 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 생성물을 적색 오일로서 수득(11.0g; 수율99%)하는데 이는 모든 점에서 방법A에 기술된 생성물과 동일하다.

6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(7)

N-브로모석신아미드(12.9g, 72.5밀리몰)을 실온에서 디메틸 설펜(110ml)중의 5,5-디메틸-5H-티에노[3,2-b]피란(10.95g, 65.9밀리몰) 및 물(1.6ml, 89.5밀리몰)의 용액에 나누어 가한다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하여 빙수(400ml)에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄 용액을 물(5 \times)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 용출제로서 디클로로메탄을 사용하여 잔사를 석광 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 갈색 오일(11.5g; 수율66%)로서 수득한다 : 이 오일은 열적으로 불안정하며 실온에서 수시간내에 분해됨을 주목해야 한다.

¹H NMR(CDCl₃) : δ

1.44(s, 3H), 1.60(s, 3H), 2.56(d, J=4Hz, 1H는 D₂O와 교환), 4.10(d, J=7Hz, 1H) 및 4.90(dd, J=4Hz,

J=7Hz, 1H), 6.56(d, J=5Hz, 1H) 및 7.16(d, J=5Hz, 1H).

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

수소화나트륨(오일중의 60%, 1.17g, 29.3밀리몰)을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 N,N-디메틸포름아미드(115ml)중의 6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(7.0, 26.6밀리몰) 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 2-피롤리딘(6.1ml, 79.8밀리몰)을 용액에 가한 다음 수소화나트륨(오일중의 60%, 1.17g, 29.3밀리몰)을 가하고 실온에서 4일 동안 계속 교반한다. 용액을 빙수(500ml)에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄 용액을 물(5X)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 생성된 고체를 디에틸에테르중에서 연마하여 생성물을 무색

고체로서 수득(3.91g; 수율55%)한다: 융점: 154 내지 155°C;

IR(KBr): 3263, 1666 및 1562cm⁻¹;
 MS: m/z 268(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.30(s, 3H), 1.50(s, 3H), 2.07(m, 2H), 2.52(m, 2H), 3.00(d, J=5.5Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.35(m, 2H), 3.78(dd, J=5.5Hz, J=9.0Hz, 1H, D₂O로 d, J=9.0Hz로 간소화), 5.28(d, J=9.0Hz, 1H), 6.57(d, 5.4Hz, 1H) 및 7.11(d, J=5.4Hz, 1H).
 C₁₄H₁₇NO₂S에 대한 원소분석
 계산치: C: 58.40, H: 6.41, N: 5.24, S: 11.99
 실측치: C: 58.57, H: 6.47, N: 5.23, S: 12.03

[실시예 2]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.5g, 5.7밀리몰) 및 δ-발레로락탐(1.7g, 17.1밀리몰)을 실시예 1에 기술한 방법으로 N,N-디메틸포름아미드(25ml)중의 수소화나트륨(0.50g, 12.5밀리몰)으로 처리하여 무색 고체로서 생성물을 수득(0.681g; 수율43%)한다: 융점 151 내

IR(KBr): 3195, 1610 및 1563cm⁻¹; MS: m/z 282(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.

29(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.81(m, 4H), 2.53(t, J=6.5Hz, 2H), 3.15(m, 1H), 3.24(m, 1H), 3.66(d, J=5.0

Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.79(dd, J=5.0Hz, J=9.1Hz, 1H는 D₂O로 d, J=9.1Hz로 간소화), 5.84(d, J=9.1

Hz, 1H), 6.57(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.11(d, J=5.4Hz, 1H)

C₁₄H₁₉NO₂S에 대한 원소분석
 계산치: C: 59.76, H: 6.81, N: 4.98, S: 11.40
 실측치: C: 59.85, H: 7.05, N: 5.11, S: 11.26

[실시예 3]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(6.8g, 25.8밀리몰) 및 4-니트로벤즈아미드(10.7g, 64.5밀리몰)를

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란의 제조에 대해 기술한 방법으로 N,N-디메틸포름아미드(110ml)중의 오일(2.26g, 56.8밀리몰)중의 수소화나트륨 60%로 처리한다. 반응 혼합물을 물에 부어 넣고 디클로로메탄중의 10% 이소프로판올로 추출한다. 용매를 진공 증발시키고 용출제로서 디클로로메탄중의 2% 메탄올을 사용하여 중간압 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체로서 생성물을 수득(4.5g; 수율50%)한다: 융점 183 내지 186°C(분해);

IR(KBr): 3398, 1664, 1644 및 1601cm⁻¹; MS: m/z 349(MH⁺): ¹H

NMR(CDCl₃): δ 1.35(s, 3H), 1.50(s, 3H), 3.79(d, J=7.9Hz, 1H), 4.26(bs, 1H는 D₂O와 교환), 5.19(d, J=7.9Hz, 및 J=7.0Hz, 1H), 6.59(bd, J=7.0Hz, 1H, D₂O로 0.66까지 이동), 6.63(d, J=5.4Hz, 1H), 7.18(d, J=5.4Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H) 및 8.32(d, J=8.8Hz, 2H).

C₁₄H₁₆N₂O₄S에 대한 원소분석
 계산치: C: 55.16, H: 4.63, N: 8.04, S: 9.20
 실측치: C: 55.45, H: 4.76, N: 8.25, S: 9.14

[실시예 4]

2-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

디클로로메탄(5ml)중의 브롬(0.20ml, 3.92밀리몰)용액을 -5°C에서 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.0g, 3.74밀리몰) 용액에 서서히 가한다.

생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 용출제로서 디클로로메탄중의 5% 메탄올을 사용하여 중간압 크로마토그래피로 정제하여 무색 고체로서 생성물을 수득(0.28g; 수율22%)한다: 융점 162 내지

IR(KBr): 3287, 1666 및 1570cm⁻¹; MS: m/z 346(MH⁺): ¹H

NMR(CDCl₃): δ 1.30(s, 3H), 1.47(s, 3H), 2.06(m, 2H), 7.50(m, 2H), 3.23(bs, 1H 또는 D₂O와 교환), 3.34(m, 2H), 3.76(d, J=9.1Hz, 1H), 5.16(d, J=9.1Hz, 1H) 및 6.56(s, 1H).

C₁₃H₁₄BrNO₂S에 대한 원소분석
 계산치: C: 45.10, H: 4.66, N: 4.05

165°C; 실측치: C: 45.10, H: 4.40, N: 3.97

[실시예 5]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

질산(90% 1.2ml, 26.9밀리몰)을 18°C에서 아세트산(30ml)중의 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.0g, 3.74밀리몰) 용액에 가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 생성된 용액을 빙수(200ml)에 부어 넣는다. 10분내에 황색 고체가 결정화된면 여과로 수집하고 물로 세척하여 디에틸 에테르중에서 연마하여 생성물을 황색 고체로서 수득(0.487g, 수율42%)한다. 융점

IR(KBr): 3216, 1655 및 1512cm⁻¹; MS: m/z 313(MH⁺): ¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 1.23(s, 3H), 1.43(s, 3H), 2.00(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.16(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.00(d, J=9.5Hz, 1H), 4.98(d, J=9.5Hz, 1H), 5.92(bs, 1H 또는 D₂O와 교환) 및 7.75(s, 1H).

C₁₃H₁₄N₂O₄S에 대한 원소분석
 계산치: C: 49.99, H: 5.16, N: 8.97, S: 10.27

214 내지 217°C; 실측치: C: 49.70, H: 5.00, N: 8.65, S: 10.33

[실시예 6]

6-아세트옥시-2-아세틸-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

아세트산 무수물(15ml) 중의 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.76g, 6.58밀리몰) 및 과염소산(70%, 10방울)의 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반한다. 생성된 갈색 용액을 방수(100ml)에 부어 넣고 생성물을 디클로로메탄으로 추출하여 물(4X)로 세척한 다음 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 생성된 오일을, 용출제로서 디클로로메탄중의 1% 메탄올을 사용하여 중간압 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득(0.85g, 수율37%)한다; 융점 170 내지 172°C;

IR(KBr): 1755, 1690, 1666 및 1564cm⁻¹; MS: m/z 352(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.38(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.98(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.49(s, 3H), 3.23(m, 1H), 3.38(m, 1H), 5.14(d, J=9.3Hz, 1H), 5.47(d, J=9.3Hz, 1H) 및 7.16(s, 1H).
C₁₇H₂₁NO₅에 대한 원소분석
계산치: C: 58.10, H: 6.02, N: 3.99, S: 9.12
실측치: C: 57.76, H: 5.87, N: 3.69, S: 9.11

[실시예 7]

2-아세틸-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

수성 수산화나트륨(50%, 0.15g, 1.87밀리몰)을 메탄올(20ml) 중의 6-아세트옥시-2-아세틸-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(0.45g, 1.28밀리몰) 용액에 가하여 실온에서 1시간 동안 교반한다. 용액을 물(100ml)에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄용액을 물(3X)로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 생성된 오일을 디에틸 에테르 및 핵산으로 부터 결정화시켜 무색 고체로서 생성물을 수득(0.327g; 수율83%)한다; 융점 102 내지 106

IR(KBr): 1665 및 1561cm⁻¹; MS: m/z 310(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.31(s, 3H), 1.51(s, 3H), 2.07(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.51(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.45(d, J=6.2Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.80(dd, J=6.2Hz 및 J=9.4Hz, 1H는 D₂O로 d, J=9.4Hz로 간소화), 5.29(d, J=9.4Hz, 1H) 및 7.14(s, 1H).
C₁₅H₁₉NO₅에 대한 원소분석
계산치: C: 58.23, H: 6.19, N: 4.53
실측치: C: 58.30, H: 6.31, N: 4.45

[실시예 8]

6-아세트옥시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

아세트산 무수물(20ml) 중의 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(2.0g, 7.48밀리몰) 및 과염소산(70%, 10방울)을 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반한다. 용액을 방수(100ml)에 부어 넣는다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고 물(4X)로 세척한 다음 진공증발시킨다. 생성된 오일을, 용출제로서 디클로로메탄중의 1% 메탄올을 사용하여 석광 크로마토그래피로 정제한 다음, 핵산으로 부터 결정화시켜 무색 고체로서 생성물을 수득(2.12g; 수율92%)한다; 융점 92 내지 93°C;

IR(KBr): 1745 및 1684cm⁻¹; MS: 310(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.37(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.98(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.37(m, 2H), 3.24(m, 1H), 3.40(m, 1H), 5.15(d, J=9.1Hz, 1H), 5.44(d, J=9.1Hz, 1H), 6.58(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.13(d, J=5.4Hz, 1H).
C₁₅H₁₉NO₅에 대한 원소분석
계산치: C: 58.23, H: 6.19, N: 4.52, S: 10.36
실측치: C: 58.11, H: 5.89, N: 4.31, S: 10.41

[실시예 9]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(4-니트로벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

아세트산(25ml) 중의 90% 질산(2.5ml, 53.5밀리몰)으로 처리하여 15 내지 20°C에서 0.5시간 동안 교반한다. 생성된 용액을 방수 100ml에 부어 넣고 디클로로메탄중의 10% 이소프로판올로 추출한다. 디클로로메탄용액을 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공증발시키고 용출제로서 디클로로메탄중의 2% 메탄올을 사용하여 잔사를 중간압 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 수득(0.489g; 수율 29%)한다. 융점 221 내지 225°C(분해):

IR(KBr): 3345, 1647 및 1602cm⁻¹; MS: m/z 394(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.26(s, 3H), 1.45(s, 3H), 3.90(dd, J=8.8Hz 및 J=5.9Hz, 1H는 D₂O로 d, J=8.8Hz로 간소화), 4.96(dd, J=7.6Hz 및 J=8.8Hz, 1H는 D₂O로 d, J=8.8Hz로 간소화), 6.01(d, J=5.9Hz, 1H는 D₂O와 교환), 7.75(s, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H), 8.37(d, J=8.8Hz, 2H) 및 9.38(d, J=7.6Hz, 1H는 D₂O의 교환).
C₁₈H₁₈N₂O₇에 대한 원소분석
계산치: C: 48.85, H: 3.84, N: 10.68
실측치: C: 48.91, H: 3.62, N: 10.46

[실시예 10]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

아세트산(25ml) 중의 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.5g, 5.33밀리몰) 및 90% 질산(2.5ml)을 출발물질로 하여 실시예5에 기술한 바와 같이 표제화합물을 제조하여 황

색 고체로서 생성물을 수득(0.837g; 수율48%)한다; 융점210 내지 211℃;

IR(KBr): 3231, 1613, 1515 및 1492cm⁻¹; MS: m/z 327(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.32(s, 3H), 1.

51(s, 3H), 1.84(m, 4H), 2.55(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.84(d, J=9.5Hz, 1H), 4.78(bs, 1H는 D₂O와 교환), 5.86(d, J=9.5Hz, 1H) 및 7.40(s, 1H).

C₁₄H₁₈N₂O₅S에 대한 원소분석

계산치: C: 51.52, H: 5.56, N: 8.58, S: 9.86

실측치: C: 51.26, H: 5.25, N: 8.32, S: 9.86

[실시예 11]

2-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

디클로로메탄(30ml)중의

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.4g, 5.0밀리몰) 및 브롬(0.27ml, 5.2밀리몰)을 출발물질로 하여 실시예 4에 기술한 바와 같이 표제화합물을 제조한다. 용출제로서 디클로로메탄중의 1%메탄올을 사용하여 성광 크로마토 그래피로 정제하고 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화시켜 생성물을 무색 고체로서 수득(3.87g, 수율78%)한다; 융점 200 내지 202℃;

IR(KBr): 3442, 2942, 1616, 1571 및 1488cm⁻¹; MS: m/z

300(중성): ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.29(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.82(m, 4H), 2.51(m, 2H), 3.12(m, 1H), 3.87(m, 1H), 3.46(d, J=5.0Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.78(d, d, J=9.0Hz, J=5.0Hz, 1H는 D₂O로 d, J=9.0 Hz로 간소화), 5.74(d, J=9.0Hz, 1H) 및 7.58(s, 1H).

C₁₄H₁₈BrNO₅S에 대한 원소분석

계산치: C: 46.67, H: 5.04, N: 3.89

실측치: C: 46.99, H: 5.05, N: 3.84

[실시예 12]

6-아세톡시-2-아세틸-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

아세트산 무수물(15ml) 및 과염소산(70%, 10방울)을 출발물질로 하여 실시예 6에 기술한 바와 같이 표제화합물을 제조하여 생성물을 담황색 고체로서 수득(0.86g, 수율46%)한다; 융점 251 내지 253℃(분해);

IR(KBr): 1753, 1670, 1655 및 1530cm⁻¹; MS: m/z 433(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.

41(s, 3H), 1.44(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.48(s, 3H), 5.18(d, J=9.3Hz, 1H), 5.40(d, d, J=8.3Hz, J=9.3 Hz, 1H), 6.83(d, J=8.3Hz, 1H는 D₂O로 d 6.91까지 이동), 7.14(s, 1H); 7.94(d, J=7.1Hz, 2H) 및 8.30(d, J=7.1Hz, 2H).

C₂₀H₂₀N₂O₅S에 대한 원소분석

계산치: C: 55.55, H: 4.66, N: 6.48, S: 7.41

실측치: C: 55.34, H: 4.69, N: 6.44, S: 7.31

[실시예 13]

2-아세틸-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

6-아세톡시-2-아세틸-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미도)-7H-티에노피란(0.60g, 1.39밀리몰)을 실온에서 메탄올(10ml)중의 수성 수산화나트륨(1N, 1.5ml, 1.5밀리몰)로 처리한다. 생성된 용액을 물에 부어 넣고 디클로로메탄중의 5% 이소프로판올로 추출한다. 유기상을 물(3X)로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 생성된 고체를 디에틸 에테르중에서 연마하여 생성물을 담황색 고체로서 수득(0.3g; 수율66%)한다; 융점223 내지 225℃;

IR(KBr): 1647, 1601, 1530 및

1488cm⁻¹; MS: m/z 391(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.23(s, 3H), 1.42(s, 3H), 2.45(s, 3H), 3.84(m, 1H는 D₂O로 d, J=8.9Hz로 간소화), 5.01(m, 1H는 D₂O로 d, J=8.9Hz로 간소화), 5.86(d, J=5.9 Hz, 1H는 D₂O와 교환), 7.47(s, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H), 8.36(d, J=8.8Hz, 2H) 및 9.27(d, 1H는 D₂O와 교환).

C₁₄H₁₈N₂O₅S에 대한 원소분석

계산치: C: 55.38, H: 4.65, N: 7.18, S: 8.21

실측치: C: 55.12, H: 4.63, N: 6.93, S: 8.11

[실시예 14]

7-(4-클로로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

N,N-디메틸포름아미드(125ml)중의

6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(4.75g, 18.1밀리몰) 및 4-클로로벤즈아미드(7.0g, 45밀리몰)를 출발물질로 하여 실시예 3에서 기술한 바와 같이 표제화합물을 제조하여 황색 고체로서 1.41g, (수율: 23%)을 수득한다; 융점 196 내지 197℃;

IR(KBr): 3483, 3317, 1632 및 1525cm⁻¹; MS: m/z 338(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.

20(s, 3H), 1.39(s, 3H), 3.79(m, 1H는 D₂O로 d, J=8.8Hz로 간소화), 4.98(m, 1H는 D₂O로 d, J=8.8Hz로 간소화), 5.64(d, J=6.0Hz, 1H는 D₂O와 교환), 6.58(d, J=5.3Hz, 1H), 7.29(d, J=5.3Hz, 1H), 7.56(d, J=6.8Hz, 2H), 7.93(d, J=6.8Hz, 2H) 및 8.88(d, J=8.3Hz, 1H는 D₂O와 교환).

C₁₄H₁₆ClNO₅S에 대한 원소분석

계산치: C: 56.89, H: 4.77, N: 4.15

실측치: C: 56.72, H: 4.68, N: 4.00

[실시예 15]

7-(4-클로로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7H-티에노[3,2-b]피란

아세트산(20ml)중의

7-(4-클로로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.23g, 3.64밀리몰) 및 90% 질산(1.5ml)을 출발물질로 하여 실시예 9에 기술한 바와 같이 표제화합물을 제조하여 황색 고체

로서 생성물을 수득(0.34g, 수율: 28%)한다; 응점 226 내지 229°C (분해);

IR (KBr): 3315, 1655, 1535 및 1503cm⁻¹; MS: m/z 383(MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.25 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.90 (m, 1H는 D₂O로 d, J=8.9Hz로 간소화), 4.95 (m, 1H는 D₂O로 d, J=8.9Hz로 간소화), 5.94 (d, J=6.0Hz, 1H는 D₂O와 교환), 7.60 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.6Hz, 2H) 및 9.11 (d, J=7.6Hz, 1H는 D₂O와 교환).
C₁₁H₁₇ClN₂O₅S에 대한 원소분석
계산치: C: 50.20, H: 3.94, N: 7.32, Cl: 9.61, S: 8.69
실측치: C: 50.34, H: 3.75, N: 7.00, Cl: 9.36, S: 8.74

[실시예 16]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5,-디메틸-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

N,N-디메틸포름아미드(75ml) 중의 6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5,-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(4.5g, 17.1.밀리몰) 및 4-트리플루오로메틸벤즈아미드(7.43g, 39.3밀리몰)를 출발물질로 하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 표제화합물을 제조하여 생성물을 무색 고체로서 수득(1.96g; 수율31%)한다; 응점 162 내지 163°C;

IR (KBr): 3396, 1664, 1534 및 1507cm⁻¹; MS: m/z 372(MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.21 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.80 (m, 1H는 D₂O로 d, J=8.7Hz로 간소화), 5.01 (m, 1H는 D₂O로 d, J=8.7Hz로 간소화), 5.68 (d, J=6.0Hz, 1H는 D₂O와 교환), 6.59 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.3Hz, 2H) 및 9.05 (d, J=8.4Hz, 1H는 D₂O와 교환).
C₁₇H₁₈F₃N₂O₅S에 대한 원소분석
계산치: C: 54.98, H: 4.34, N: 3.77
실측치: C: 55.01, H: 4.28, N: 3.70

[실시예 17]

5,6-디히드로-6-히드록시-2-니트로-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

5,6-디히드로-6-히드록시-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.5g, 4.04밀리몰) 및 아세트산(20ml) 중의 89% 질산(2.5ml)을 출발물질로 사용하여 실시예 9에 기술한 바와 같이 황색 고체로서 표제화합물을 0.165g, (10%)을 수득한다.; 응점 219 내지 220°C;

IR (KBr): 3310, 1661, 1538 및 1504cm⁻¹; MS: m/z 417(MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.92 (m, 1H는 D₂O로 d, J=8.9Hz로 간소화), 4.98 (m, 1H는 D₂O로 d, J=8.9Hz로 간소화), 5.99 (d, 1H는 D₂O와 교환), 7.74 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.5Hz, 2H) 및 9.30 (d, 1H는 D₂O와 교환).
C₁₇H₁₅F₃N₂O₅S에 대한 원소분석
계산치: C: 49.03, H: 3.63, N: 6.73
실측치: C: 49.01, H: 3.27, N: 6.60

[실시예 18]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-피롤리딘-1-일-7H-티에노[3,2-b]피란

수소화나트륨(광유중의 60%, 0.145g, 3.64밀리몰)을 5°C에서 N,N-디메틸포름아미드 중의 6-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-7H-티에노[3,2-b]피란(0.87g, 3.31밀리몰) 용액을 가한다. 생성된 용액을 환류에서 1.5시간 동안 교반한다. 용액에 피롤리딘(0.91ml, 10.9밀리몰)을 가하고 실온에서 17시간 동안 교반한다. 용액을 빙수에 가하고, 생성물을 디에틸 에테르로 추출한 후, 물 및 포화 수성염화나트륨으로 수회 세척한 다음, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 용출제로서 디클로로메탄 중의 5%메탄올을 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 생성물 0.55g, (66%)을 수득한다.

IR (KBr): 3540, 2970, 2966, 1551 및 1394cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.22 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.27 (bs, 1H는 D₂O와 교환), 3.62 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.90 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.59 (d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.03 (d, J=5.4Hz, 1H).
C₁₄H₁₈NO₅S에 대한 원소분석
계산치: C: 61.63, H: 7.56, N: 5.53, S: 12.66
실측치: C: 61.38, H: 7.60, N: 5.48, S: 12.58

응점 85 내지 89°C;

[실시예 19]

6-히드록시-5,5,-디메틸-7-(2-옥소헥사메틸렌이민-1-일)7H-티에노[3,2-b]피란

브로모알콜(2.5g, 9.5밀리몰) 및 카프롤락탐(2.1g, 19.0밀리몰)을 출발물질로 사용하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 용점이 153 내지 154°C인 표제화합물 1.35g, (48%)을 수득한다.

IR (KBr): 3200, 1615 및 1523 cm⁻¹; MS: m/z 296(MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.13 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.58 (d, J=5.4Hz, 1H), 5.75 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.36 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.86 (m, 6H), 1.47 (s, 9H) 및 1.29 (s, 3H).
C₁₄H₂₂NO₅S에 대한 원소분석
계산치: C: 60.99, H: 7.17, N: 4.74, S: 10.85
실측치: C: 60.76, H: 6.93, N: 4.76, S: 10.66

[실시예 20]

6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(2-옥소헥사메틸렌이민-1-일)티에노[3,2-b]피란

6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소헥사메틸렌이민-1-일)티에노[3,2-b]피란(0.5g, 1.7밀리몰) 및 아세트산(15ml) 중의 질산(90%, 0.55ml, 12.3밀리몰)을 출발물질로 사용하여 실시예 5에 기술한 바와 같이

응점이 218 내지 219°C인 표제화합물 410mg(71%)을 수득한다;
 IR(KBr): 3340, 1627 및 1503cm⁻¹; MS: m/z 341(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.40(s, 1H), 5.80(bd, 1H), 3.73(d, J=9.5Hz, 1H), 3.28(m, 4H), 2.00(m, 2H), 1.87(m, 4H), 1.50(s, 3H) 및 1.32(s, 3H).
 C₁₅H₁₆N₂O₅S에 대한 원소분석:
 계산치: C: 52.93, H: 5.92, N: 8.23
 실측치: C: 52.71, H: 5.74, N: 7.84

[실시에 21]

6-아세톡시-5,5-디메틸-7-(2-옥소헥사메틸렌이민-1-일)티에노[3,2-b]피란

6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소헥사메틸렌이민)티에노[3,2-b]피란(1.5g, 5.1밀리몰) 및 아세트산무수물(15ml)중의 70% 과염소산(10방울)을 출발물질로 사용하여 실시예 8에 기술한 바와 같이 응점이 153 내지 154°C인 표제화합물 1.5g, (87%)을 수득한다;
 IR(KBr): 1668, 1615 및 1563cm⁻¹; MS: m/z 308(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.11(d, J=5.3Hz, 1H), 6.57(d, J=5.3Hz, 1H), 5.99(d, J=9.0Hz, 1H), 5.10(d, J=9.0Hz, 1H), 3.16(m, 2H), 2.52(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.66(m, 6H), 1.36(s, 3H) 및 1.34(s, 3H).
 C₁₇H₂₀NO₅S에 대한 원소분석:
 계산치: C: 60.51, H: 6.87, N: 4.15
 실측치: C: 60.71, H: 6.54, N: 3.76

[실시에 22]

6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2,5-디옥소피페라진-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

브로모알콜(2.5g, 9.25밀리몰) 및 글리신 무수물(2.2g, 19.0밀리몰)을 출발물질로 사용하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 응점이 132 내지 133°C인 표제화합물 0.58g(36%)을 수득한다;
 IR(KBr): 3210, 1627 및 1610cm⁻¹; MS: 297(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.13(d, J=5.4Hz, 1H), 6.58(d, J=5.4Hz, 1H), 5.77(d, J=9.2Hz, 1H), 3.54(m, 1H), 3.46(d, J=4.9Hz, 1H), 3.23(s, 2H), 2.79(s, 2H), 1.40(s, 3H) 및 1.31(s, 3H).
 C₁₆H₁₈N₂O₅S에 대한 원소분석:
 계산치: C: 52.69, H: 5.44, N: 9.45
 실측치: C: 52.53, H: 5.23, N: 9.67

[실시에 23]

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디페닐-7-피페리딘-1-일-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.5g, 5.7밀리몰), 및 N,N-디메틸포름아미드(25ml)중의 피페리딘(1.7ml, 17.1밀리몰)을 출발물질로 사용하여 실시예 18에 기술한 바와 같이 응점이 68 내지 70°C 회백색 고체로서 표제화합물 0.977g(64%)을 수득한다;
 IR(KBr): 2987, 1549 및 1396cm⁻¹; MS: m/z 162(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.20(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.52(m, 2H), 1.61(m, 4H), 2.65(m, 2H), 2.78(m, 2H), 3.20(bs, 1H는 D₂O와 교환), 3.55(d, J=9.3Hz, 1H), 3.68(d, J=9.3Hz, 1H), 6.58(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.04(d, J=5.4Hz, 1H).
 C₁₈H₂₁NO₅S에 대한 원소분석:
 계산치: C: 62.89, H: 7.92, N: 5.23, S: 11.99
 실측치: C: 62.86, H: 8.10, N: 5.23, S: 12.12

[실시에 24]

6-벤조일옥시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.0g, 3.74밀리몰), 벤조산 무수물(10g) 및 70% 과염소산(10방울)의 혼합물을 80°C로 2시간동안 가열한다. 혼합물을 빙수중에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한 다음 용출제로서 디클로로메탄중의 1% 메탄올을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 동일한 용출제를 사용하는 중간압 크로마토그래피로 더 정제하여, 응점이 130 내지 132°C인 회색 고체로서 생성물 0.893g, (64%)을 수득한다;
 IR(KBr): 2961, 1721, 1605 및 1561cm⁻¹; MS: m/z 372(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.43(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.96(m, 2H), 2.23(m, 1H), 2.33(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.47(m, 1H), 5.44(d, J=9.3Hz, 1H), 5.64(d, J=9.3Hz, 1H), 6.62(d, J=5.3Hz, 1H), 7.15(d, J=5.3Hz, 1H), 7.46(t, J=7.4Hz, 2H), 7.59(t, J=7.4Hz, 1H) 및 8.08(d, J=7.4Hz, 2H).
 C₂₀H₂₁NO₅S에 대한 원소분석:
 계산치: C: 64.67, H: 5.70, N: 3.77, S: 8.63
 실측치: C: 64.94, H: 5.57, N: 3.59, S: 8.64

[실시에 25]

6-히드록시-5,5-디메틸-7-(니코틴아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(4.0g, 15.2밀리몰) 및 니코틴아미드(3.7g, 30.4밀리몰)을 출발물질로 사용하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 응점이 248 내지

IR(KBr) : 3329, 3312, 1648, 1594 및 1569cm⁻¹; MS : m/z

305(MH⁺) : ¹H NMR(CDCl₃) : δ 9.02(s, 1H), 8.79(d, J=5.6Hz, 1H), 8.14(d, J=5.6Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.18(d, J=5.4Hz, 1H), 6.64(d, J=5.4Hz, 1H), 6.55(d, J=5.6, 1H), 5.20(m, 1H), 4.46(brs, 1H), 3.81(d, J=9.4Hz, 1H), 1.50(s, 3H) 및 1.36(s, 3H).

C₁₄H₁₄N₂O₂S에 대한 원소분석 :

계산치 : C : 59.19, H : 5.30, N : 9.20

실측치 : C : 58.91, H : 5.10, N : 9.13

249°C인 표제화합물 1.1g, (24%)을 수득한다;

[실시예 26]

6-히드록시-7-(2-이미다졸리돈-1-일)-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(4.0g, 15.2밀리몰) 및 2-이미다졸리돈(2.9g, 30.4밀리몰)을 출발물질로 사용하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 융점이 156 내지 158°C인

IR(KBr) : 3390, 1698, 1565 및 1489cm⁻¹; MS : m/z305(MH⁺) : ¹H NMR(CDCl₃) : δ 7.13(d, J=5.4Hz, 1H), 6.54(d, J=5.4Hz, 1H), 5.15(m, 1H), 4.

67(m, 2H), 3.79(d, J=9.4Hz, 1H), 3.24(m, 2H), 1.48(s, 3H) 및 1.31(s, 3H).

C₁₃H₁₄N₂O₂S에 대한 원소분석 :

계산치 : C : 53.71, H : 6.01, N : 10.44

실측치 : C : 53.78, H : 6.14, N : 10.42

표제화합물 630mg(15%)을 수득한다;

[실시예 27]

6-히드록시-5,5-디메틸-7-(이소니코틴아미도)-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(4.0g, 15.2밀리몰) 및 이소니코틴아미드(3.7g, 30.4밀리몰)를 출발물질로 사용하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 융점이 223 내지 234°C인

IR(KBr) : 3324, 3304, 1649, 1569 및 1536cm⁻¹; MS : m/z305(MH⁺) : ¹H NMR(CDCl₃) : δ 8.78(d, J=5.8Hz, 2H), 7.63(d, J=5.8Hz, 2H), 7.18(d, J=5.4Hz, 1

H), 6.63(d, J=5.4Hz, 1H), 5.19(m, 1H), 4.28(brs, 1H), 3.79(d, J=9.4Hz, 1H), 1.49(s, 3H) 및 1.35(s,

3H).

C₁₄H₁₄N₂O₂S에 대한 원소분석 :

계산치 : C : 59.19, H : 5.30, N : 9.20

실측치 : C : 58.85, H : 5.07, N : 9.05

표제화합물 510mg(11%)을 수득한다;

[실시예 28]

5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

5,6-디히드로-5,5-디메틸티에노[3,2-b]피란-7-온(1.0g, 5.5밀리몰), 피롤리딘(2.3ml, 27.4밀리몰), 나트륨 시아노보로히드라이드(0.345g, 5.5밀리몰), 및 메탄올(15ml)중의 1N 수성염산(5.5ml, 5.5밀리몰)을 가한 다음 용액을 1일 동안 교반한다. 나트륨 시아노보로히드라이드(0.345g, 5.5밀리몰)를 더 가하고 용액을 1일 동안 더 교반하고; 추가의 나트륨 시아노보로히드라이드(1.0g, 15.9밀리몰)를 다시 가하고 혼합물을 5일 동안 더 교반한다. 혼합물을 물(100ml)에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄 용액을 물로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 용출제로 디클로로메탄중의 2%메탄올을 사용하는 중간압 크로마토그래피로 잔사를 정제하여, 융점이 49 내지 59°C인 황색 고체로서 생성물

IR(KBr) : 2971, 1560 및 1394cm⁻¹; MS : m/z 238(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ

1.27(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.80(m, 4H), 1.91(m, 2H), 2.76(m, 4H), 4.09(m, 1H), 6.57(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.04(d, J=5.4Hz, 1H).

C₁₃H₁₆NOS에 대한 원소분석 :

계산치 : C : 65.78, H : 8.07, N : 5.90

실측치 : C : 65.35, H : 8.24, N : 5.97

0.70g(54%)을 수득한다;

[실시예 29]

7-(4-시아노벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(6.73g, 25.6밀리몰), 수소화나트륨(2.14g, 53.8밀리몰), 4-시아노벤즈아미드(12.0g, 82, 1밀리몰) 및 N,N-디메틸포름아미드(75mL)를 출발물질로 사용하여 실시예 3에 기술한 바와 같이 융점이 177 내지 178°C인 무색 고체로서 생성물 0.82g(10%)을 수득한다;

IR(KBr) : 3420, 1648, 1545 및 1486cm⁻¹; MS : m/z 329(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.35(s, 3H), 1.50(s, 3H), 3.79(dd, J=7.8Hz, J=2.5Hz, 1H는 D₂O로 d, J=7.8Hz로 감소함),4.31(d, J=2.5Hz, 1H는 D₂O와 교환), 5.17(m, 1H), 6.56(bd, J=6.8Hz, 1H), 6.63(d, J=5.4Hz, 1H), 7.

18(d, J=5.4Hz, 1H), 7.78(d, J=8.2Hz, 2H) 및 7.91(d, J=8.2Hz, 2H).

C₂₇H₁₈N₂O₂S에 대한 원소분석 :

계산치 : C : 62.18, H : 4.91, N : 8.53, S : 9.75

실측치 : C : 62.10, H : 4.74, N : 8.21, S : 9.56

[실시예 30]

6-아세트시-2-아세틸-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

표제화합물은 7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(91.5g, 4.04밀리몰), 과염산(70%, 10방울) 및 아세트산 무수물(20ml)로부터 출발하여 실시예 6에 기술한 바와 같이 제조되어, 디클로로메탄 및 헥산으로부터 결정화시켜 무색 고체로서 0.382g(21%)을 수득한

IR(KBr) : 1755, 1600, 1654, 1541 및 1471cm⁻¹; MS=m/z
 450(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.41(s, 3H), 1.43(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.47(s, 3H), 5.17(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.42(m, 1H), 6.77(bd, J=7.9Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.72(d, J=8.3Hz, 2H) 및 7.88(d, J=8.3 Hz, 2H).
 C₁₈H₁₉F₂NO₂S에 대한 원소분석 :
 계산치 : C : 55.42, H : 4.43, N : 3.08
 실측치 : C : 55.06, H : 4.28, N : 2.82

다; 융점 225 내지 227°C;

[실시에 31]

2-아세틸-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2b]피란

메탄올중 탄산칼륨(92mg, 0.67밀리몰)과 6-아세톡시-2-아세틸-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(0.30g, 0.66밀리몰)과의 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반한다. 혼합물을 빙수에 부어 넣으면 백색 고체가 10분내에 결정화된다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 공기건조시킨 후 디클로로메탄 및 헥산으로부터 재결정화시켜 생성물 0.21g(77%)을 무색 고체로서

IR(KBr) : 1652, 1541 및 1414cm⁻¹; MS : m/z 414(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.36, 4.37(bs, 1H는 D₂O와 교환), 5.24(t, 1H), 6.61(bd, 1H), 7.17(s, 1H), 7.74(d, J=8.2Hz, 2H) 및 7.94(d, J=8.2Hz, 2H).
 C₁₈H₁₉F₃NO₂S에 대한 원소분석 :
 계산치 : C : 55.20, H : 4.40, N : 3.39
 실측치 : C : 55.21, H : 4.21, N : 3.29

수득한다; 융점 227 내지 229°C;

[실시에 32]

5,6-디히드로-6-메톡시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

5,6-디히드로-6-메톡시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.1g, 4.11밀리몰)을 N,N-디메틸포름아미드(20ml)중의 수소화나트륨(광유중 60%, 0.172g, 4.32밀리몰)혼합물에 0°C에서 가하고 1.5시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물에 요오드화메틸(0.28ml, 4.52밀리몰)을 가하고 실온에서 1시간동안 교반한다. 혼합물을 빙수(100ml)에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄용액을 물(×5)로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 제거하고 잔사를 디클로로메탄 및 헥산으로부터 결정화시켜 무색 고체로서 생성물 0.825g, (71%)을 수득한다; 융점 117 내지 118°C;

IR(KBr) : 2279, 1677, 1572 및 1420cm⁻¹; MS : m/z 282(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.27(s, 3H), 1.48(s, 3H), 2.05(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.33(m, 2H), 3.41(d, J=8.8Hz, 1H), 3.51(s, 3H), 5.33(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.55(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.09(d, J=5.4Hz, 1H).
 C₁₄H₁₉NO₂에 대한 원소분석 :
 계산치 : C : 59.76, H : 6.81, N : 4.98
 실측치 : C : 59.73, H : 6.46, N : 4.81

[실시에 33]

7-아지도-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

수소화나트륨(오일중 60%, 3.77g, 94.1밀리몰)을 N,N-디메틸포름아미드(275ml)중의 6-브로모-7-히드록시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(23.6g, 89.7밀리몰) 용액에 0°C에서 가한다. 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반하고 나트륨 아지드(17.0g, 0.269몰)를 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일동안 교반한 다음, 빙수(1200ml)에 부어 넣고 디에틸 에테르로 추출한다. 에테르용액을 물(×5)로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공증발시키고 용출제로서 디클로로메탄중의 15%헥산을 사용하여 석과 크로마토그래피로 잔사를 정제하여 갈색 고체로서 생성물 5.1g(25%)을 수득한다; 융점 48 내

IR(KBr) : 3471, 2104, 1568 및 1402cm⁻¹; MS : m/z 226(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.31(s, 3H), 1.47(s, 3H), 2.29(d, J=5.8Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.78(m, 1H는 D₂O로 d, J=7.0Hz로 간소화), 4.44(d, J=7.0Hz, 1H), 6.58(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.18(d, J=5.4Hz, 1H).
 C₈H₁₁N₃O₂S에 대한 원소분석 :

계산치 : C : 47.99, H : 4.92, N : 18.65
 실측치 : C : 48.36, H : 4.91, N : 18.12

지 50°C;

[실시에 34]

7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,6-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

7-아지노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,6-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(2.0g, 8.88밀리몰)을 디에틸 에테르(40ml)중의 수소화알루미늄 리튬(0.67g, 17.8밀리몰)혼합물에 소량씩 조심스럽게 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가의 1시간동안 더 교반하고 물(0.7ml), 15% 수성 수산화나트륨(0.7ml) 및 물(2.0ml)을 차례로 적가하여 급냉시킨다. 알루미늄염을 여과로 제거하고 에테르용액을 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 베이지색 고체로서 생성물 1.64g(93%)을 수득한다; 융점 111 내

IR(KBr) : 3110, 2971, 1565 및 1403cm⁻¹; MS : m/z 200(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.24(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.85(bs, 3H는 D₂O와 교환), 3.38(d, J=8.6Hz, 1H), 3.70(d, J=8.6Hz, 1H), 6.55(d, J=5.4Hz, 1H) 및 7.07(d, J=5.4Hz, 1H).
 C₈H₁₃NO₂S에 대한 원소분석

계산치(%) : C : 54.25, H : 6.58, N : 7.03, S : 16.09
 실측치(%) : C : 54.80, H : 6.23, N : 6.44, S : 15.91

지 116°C;

[실시에 35]

7-(4-플루오로벤즈아미드)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,6-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

디클로로메탄(5ml)중의 4-플루오로벤조일클로라이드(0.91ml, 7.72밀리몰)용액을 디클로로메탄(30ml)중 7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.4g, 7.03밀리몰) 및

트리에틸아민(2.9ml, 21.1밀리몰)용액에 0°C에서 서서히 가한다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 더 교반한 다음, 1N염산으로 세척한 후 포화수성중탄산나트륨으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다.

용매를 진공증발시키고 잔사를 디클로로메탄 및 헥산으로부터 재결정화시켜 무색 고체로서 생성물 1.91g(85%)을 수득한다; 융점 162 내지 164°C;

IR(KBr): 3365, 1648, 1604, 1535 alc 1500cm⁻¹; MS: m/z

322(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃): δ1.35(s, 3H), 1.50(s, 3H), 3.76(dd, J=2.0Hz, J=7.9Hz, 1H는 D₂O로 d, J=7.9Hz로 간소화), 4.72(d, J=2.0Hz, 1H는 D₂O와 교환), 5.14(m, 1H), 6.45(bd, 1H), 6.62(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.15(m, 3H) 및 7.82(m, 2H).

C₁₆H₁₇FNO₃S에 대한 원소분석

계산치(%): C: 59.80, H: 5.02, N: 4.35

실측치(%): C: 59.81, H: 5.07, N: 4.18

[실시예 36]

7-벤즈아미도-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란

실시예 34에 기술한 바와 같이 디클로로메탄(35ml)중의 벤조일 클로라이드(0.95ml), 트리에틸아민(3.3ml, 23밀리몰) 및 7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.55g, 7.78밀리몰)으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여 무색 고체로서 생성물 1.07g(45%)을 수득한다; 융점 219 내지 220°C;

IR(KBr): 3398, 1657, 1526 및 1490cm⁻¹; MS: m/s 304(MH⁺): ¹H NMR

(DMSO-d₆): δ1.21(s, 3H), 1.39(s, 3H), 3.81(m, 1H는 D₂O로 d, j=8.8Hz로 간소화), 5.00(m, 1H는 D₂O로 d, J=8.8Hz로 간소화), 5.61(d, J=6.0Hz, 1H는 D₂O와 교환), 6.58(d, J=5.3Hz, 1H), 7.29(d, J=5.3 Hz, 1H), 7.47(m, 3H), 7.92(dd, J=1.3Hz, J=8.2Hz, 2H) 및 8.79(d, J=8.3Hz, 1H는 D₂O와 교환).

C₁₆H₁₇NO₃S에 대한 원소분석

계산치(%): C: 63.35, H: 5.65, N: 4.62, S: 10.57

실측치(%): C: 63.12, H: 5.28, N: 4.24, S: 10.37

하기 화합물은 R₁이 H이고 R₅는 H이며 R₇ 및 R₈은 CH₃인 실시예 35에 기술한 방법으로 유사한 방법으로 제조한다.

실시예 번호	NR ₁ R ₄	R ₆	R ₂	용점(°C)
37	m-ClPhCONH	OH	H	165-167
38	m-FPhCONH	OH	H	225(분해)
39	p-MeOPhCONH	OH	H	218-219
40	p-MePhCONH	OH	H	226-227
41	m, p-F ₂ PhCONH	OH	H	176-181
42	o, p-F ₂ PhCONH	OH	H	110-113
43	p-FPhSO ₂ NH	OH	H	156-157
44	2-푸로일 NH	OH	H	132-134
45	2-테노일 NH	OH	H	234-236
46	신나오일 NH	OH	H	188-189
47	F ₃ -PhCONH	OH	H	215-217
48	o-FPhCONH	OH	H	172-174
49	아세트아미도	OH	H	172-174
50	CF ₃ CONH	OH	H	160-161

[실시예 51]

트랜스-5,6-디히드로-6-히드록시-7-(2-이소인돌론-1-일)-5,5-디메틸-7-티에노[3,2-b]피란

MeOH(5ml)중의 7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란용액(1.3g, 6.5밀리몰)을 20ml MeOH중의 2-카보메톡시 벤즈알데히드용액(5.4g, 32.7밀리몰)에 서서히 가한 다음 촉매 염화아연을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 나트륨 시아노보로하이드리드(0.75g, 12.2밀리몰)를 가하고 혼합물을 밤새 40°C까지 가열한다. 반응물을 빙수에 부어넣고 디클로로메탄으로 2회 추출시킨다. 진공 농축시킨 후, 오일을 20ml 톨루엔에 용해시키고 100°C까지 5시간 동안 가열한다.

혼합물을 농축시키고 생성된 오일을 크로마토그래피(성광9: 1디클로로메탄-아세톤)하여 정제시켜, 융점이 211 내지 212°C인 표제화합물 1.8g(88%)을 수득한다;

MS: m/s 316(MH⁺): ¹H NMR(CDCl₃):

δ1.21(s, 3H), 1.57(s, 3H), 3.99(d, J=3.1Hz, 1H), 4.46(d, J=5.8Hz, 1H), 5.60(d, J=5.8Hz, 1H), 6.60(d, J=5.4Hz, 1H), 7.09(d, J=5.4Hz, 1H), 7.23 내지 7.64(m, 4H)

C₁₆H₁₇NO₃S에 대한 원소분석

계산치(%): C: 63.35, H: 5.65, N: 4.62, S: 10.57

실측치(%): C: 63.12, H: 5.28, N: 4.24, S: 10.37

하기 화합물은 R₁이 H이고 R₅는 H이며 R₇ 및 R₈은 CH₃인 실시예 50에 기술한 방법으로 유사한 방법으로 제

조한다.

실시예 번호	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	용점 (°C)
52	3-피리딜 CONH	OH	2-NO ₂	212-213
53	m-ClPhCONH	OH	2-NO ₂	109-111
54	p-FPhCONH	OH	2-NO ₂	196-202
55	p-MeOPhCONH	OH	2-NO ₂	197-198
56	m-FPhCONH	OH	2-NO ₂	178-179
57	p-MePhCONH	OH	2-NO ₂	107-109
58	m, p-F ₂ PhCONH	OH	2-NO ₂	179-181
59	2-티에닐 NH	OH	2-NO ₂	196-198
60	2-푸르일 NH	OH	2-NO ₂	195-197
61	O-FPhCONH	OH	2-NO ₂	98-100
62	F ₃ -PhCONH	OH	2-NO ₂	150-152
63	신나오일 NH	OH	2-NO ₂	118-120
64	아세트아미도	OH	2-NO ₂	220-224
65	2-옥소피리딘-1-일	OH	2-NO ₂	113-114
66	2-이소인돌론	OH	2-NO ₂	134-136

하기 화합물은 R₁이 H이고 R₅는 H이며 R₇ 및 R₈는 CH₃인 실시예 6 및 7에 기술한 방법으로 유사한 방법으로 제조한다.

실시예 번호	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	용점 (°C)
67	3-피리딜 CONH	OAc	2-Ac	257-258
68	PhCONH	OAc	2-Ac	251-253
69	p-FPhCONH	OH	2-Ac	191-193
70	PhCONH	OH	2-Ac	210-216
71	m-ClPhCONH	OH	2-Ac	132-133
72	m, p-F ₂ PhCONH	OH	2-Ac	225-227
73	p-ClPhCONH	OAc	2-Ac	210-212
74	p-ClPhCONH	OH	2-Ac	212-214
75	p-MeOPhCONH	OH	2-Ac	156-157
76	o, p-F ₂ PhCONH	OH	2-Ac	168-170
77	o-FPhCONH	OH	2-Ac	210-212
78	m-NO ₂ PhCONH	OH	2-Ac	205-206
79	p-MePhCONH	OH	2-Ac	158-160
80	이소니카틴아미드	OAc	2-Ac	138-139
81	피롤리딘-1-일	OMe	2-Ac	174-157
82	리롤리딘-1-일	OH	2-CF ₃ CO	111-113
83	아세트아미도	OH	2-Ac	165-168
84	피페리온-1-일	OH	2-Ac	124-126
85	2-이소인돌론	OH	2-Ac	190-201

하기 화합물은 R₁이 H이고 R₅는 H이며 R₇ 및 R₈는 CH₃인 실시예 4에 기술한 유사한 방법으로 제조한다.

실시예 번호	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	용점 (°C)
86	m-FPhCONH	OH	2-Br	157-159
87	p-ClPhCONH	OH	2-Br	167-169
88	p-FPhSO ₂ NH	OH	2-Br	85-86
89	피롤리딘-1-일	OAc	2-Br	130-131
90	피페리온-1-일	OMe	2-Br	171-172

[실시예 91]

트랜스-2-카보메톡시-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

메탄올(120ml)중의 트랜스-2-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.35g, 0.11밀리몰), 트리에틸아민(0.87ml, 6.25밀리몰) 및 비스(트리페닐포스핀)-염화 팔라듐(II)(80mg, 0.11밀리몰)용액을 100°C에서 4일 동안 일산화탄소로 가압(160psi)한 스테인레스강 파르(parr)압력반응기내에서 가열한다. 생성된 용액을 물에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출한다. 유기상을 황산마그네슘상에서 건조시키고 용매를 진공 증발시킨다.

용출제로서 디클로로메탄중의 2% 메탄올을 사용하여 생성물을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색 고체로서 수득(0.83g, 수율65%)한다; 융점 104 내지 106°C;

IR(KBr) : 1718, 1618 및 1565cm⁻¹;
 MS: m/z340(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ1.29(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.43(m, 4H), 2.53(m, 2H), 3.14(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.52(d, J=5.4Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.81(d, d, J=5.4Hz, J=9.5Hz, 1H는 D₂O로 d, J=9.5Hz로 간소화), 3.86(s, 3H), 5.87(d, J=9.5Hz, 1H) 및 7.24(s, 1H).
 C₁₈H₂₁NO₃S에 대한 원소분석
 계산치(%): C: 56.62, H: 6.24, N: 4.13, S: 9.45
 실측치(%): C: 56.60, H: 6.36, N: 4.02, S: 9.30

[실시예 92]

트랜스-2-카복사미도-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

수산화암모늄(10ml) 및 메탄올(10ml)중의 트랜스-2-카복메톡시-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.0g, 2.94밀리몰)용액을 실온에서 일 동안 교반한다.

생성된 용액을 물(60ml)에 부어 넣고 생성된 침전물을 여과로 수집한 다음, 물로 세척하고 공기 건조시킨다.

생성물을 에탄올로부터 재결정화시켜 무색 고체 0.58g(수율61%)을 수득한다; 융점 381 내지 288°C;

IR(KBr): 3200, 1660, 1626, 1615, 1564 및 1480cm⁻¹; MS: m/z 325(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ1.

17(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.58 내지 1.79(m, 4H), 2.36(m, 2H), 2.91(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.71(m, 1H),

5.60(bs, 1H), 5.63(d, J=5.8Hz, 1H는 D₂O와 교환), 7.23(s, 1H), 7.39(bs, 1H) 및 7.87(bs, 1H).

C₁₃H₁₉N₂O₅S에 대한 원소분석

계산치(%): C: 55.54, H: 6.21, N: 8.64, S: 9.88

실측치(%): C: 55.19, H: 6.46, N: 8.63, S: 9.64

[실시예 93]

트랜스-2-카복시-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

메탄올(15ml)중의 트랜스-2-카복시-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(0.60g, 1.76밀리몰) 및 1N 수성 수산화나트륨(1.9ml)용액을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 50%수산화나트륨 5방울을 더 가하고 용액을 6시간 동안 더 교반한다. 용액을 물(100ml)에 부어 넣고 진한 염산으로 산성화시킨다. 백색 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척한 다음 공기건조시킨다.

생성물을 디에틸 에테르중에서 연마하여 무색 고체 0.505g(수율 88%)을 수득한다; 융점 268 내지 270°C;

IR(KBr): 1672, 1612, 1582, 15665 및 1490cm⁻¹; MS: m/z325(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ1.

19(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.55 내지 1.84(m, 4H), 2.37(m, 2H), 2.96(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.38(bs, 1H

는 D₂O와 교환), 3.75(d, J=8.8Hz, 1H), 5.60(bs, 1H), 5.69(bs, 1H는 d₂O와 교환) 및 7.17(s, 1H).

C₁₃H₁₇NO₅에 대한 원소분석

계산치(%): C: 55.37, H: 5.89, N: 4.30, S: 9.85

실측치(%): C: 55.04, H: 5.95, N: 4.08, S: 9.64

[실시예 94]

트랜스-6-벤질옥시-2-브로모-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

수산화나트륨(광유종의 60%, 0.47g, 11.7밀리몰)을 0°C에서 DMF(50ml)중의 트랜스-2-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(4.0g, 11.1밀리몰) 용액에 가하여 실온에서 3분 동안 교반한다. 생성된 용액에 벤질브로마이드(1.45ml, 12.2밀리몰)를 가하여 실온에서 2시간 동안 교반한다. 용액을 물(200ml)에 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출시킨다. 유기층을 물로 수회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공증발시키고, 용출제로서 디클로로메탄중의 2% 메탄올을 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제한다.

생성을 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화시켜 무색 고체 3.87g,(수율 77%)을 수득한다; 융점 146 내

IR(KBr): 1634 및 1570cm⁻¹; MS: m/s 450(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ1.32(s, 3H), 1.56(s,

3H), 1.53 내지 1.77(m, 4), 2.37 내지 2.46(m, 2H), 2.87(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.69(d, J_B, 6Hz, 1H),

4.60(d, J=11.8Hz, 1H), 4.73(d, J=11.8Hz, 1H), 5.90(bs, 1H), 6.54(s, 1H) 및 7.26 내지 7.37(m, 5H).

C₂₁H₂₃BrNO₅에 대한 원소분석

계산치(%): C: 56.00, H: 5.37, N: 3.11

실측치(%): C: 56.08, H: 5.44, N: 3.04

지 147°C;

[실시예 95]

트랜스-6-벤질옥시-2-카보메톡시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

실시예 91에 기술한 방법과 동일한 방법으로 트랜스-6-벤질옥시-2-브로모-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.8g, 4.0밀리몰)을 생성물로 전환시키고 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화시킨 후, 무색 고체 1.25g,(수율73%)을 수득한다; 융점 144 내지 145°C;

IR(KBr): 1717, 1646, 1569 및 1472cm⁻¹; MS: m/z 430(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ1.32(s, 3

H), 1.53(s, 3H), 1.61 내지 1.82(m, 4H), 2.38 내지 2.55(m, 2H), 2.90(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.80(bs,

1H), 3.84(s, 3H), 4.62(d, J₁₁, 8Hz, 1H), 4.76(d, J₁₁, 8Hz, 1H), 6.02(bs, 1H), 7.22(s, 1H) 및 7.27 내지

7.38(m, 5H).

C₂₃H₂₉NO₅에 대한 원소분석

계산치(%): C: 64.31, H: 6.34, N: 3.26, S: 7.46

실측치(%): C: 64.30, H: 6.46, N: 3.21, S: 7.45

[실시예 96]

트랜스-6-벤질옥시-2-카복사미도-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란 1/4수화물

실시예 92에 기술한 방법과 동일한 방법으로 생성물로 전환시키고 디에틸 에테르중에서 연마한 후 무색

고체 2.69g(수율 70%)을 수득한다; 융점 228 내지 233℃;

IR(KBr): 1667, 1658, 1638, 1613, 1600, 1568 및 1476cm⁻¹; MS: m/z 415(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.21(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.49 내지 1.70(m, 4H), 2.24 내지 2.35(m, 2H), 2.93 내지 3.06(m, 1H), 3.00 내지 3.25(m, 1H), 3.92(d, J=9.1Hz, 1H), 4.63(d, J=11.9Hz, 1H), 4.75(d, J=11.9Hz, 1H), 5.76(bs, 1H), 7.26 내지 7.39(m, 6H), 7.42(bs, 1H), 및 7.90(bs, 1H).
C₂₇H₃₄N₂O₂S₁/2H₂O에 대한 원소분석
계산치(%): C: 63.06, H: 6.37, N: 6.68, S: 7.65
실측치(%): C: 62.94, H: 6.75, N: 6.61, S: 7.51

[실시예 97]

트랜스-6-벤질옥시-2-시아노-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

디클로로메탄중의 트리플루오로아세트산 무수물(1.65ml, 11.78밀리몰)을 0℃에서 디클로로메탄중의 트랜스-6-벤질옥시-2-카복사이드-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란 1/4수화물(2.3g, 5.55밀리몰) 및 피리딘(0.49ml, 6.10밀리몰)용액에 서서히 가하고 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 용액을 빙수에 부어 넣는다. 유기층을 1N염산에 이어 1N수성 수산화나트륨으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용액을 진공 증발시키고 용출제로서 디클로로메탄중의 2% 메탄올을 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제하고 이것을 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화시켜 무색 고체 1.85g(수율 84%)을 수득한다; 융점 174 내지 178℃;

IR(KBr): 221, 1653, 1644, 1556 및 1483
cm⁻¹; MS: m/z 397(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.32(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.60 내지 1.84(m, 4H), 2.34 내지 2.56(m, 2H), 2.84 내지 3.10(m, 2H), 3.82(bs, 1H), 4.60(d, J=11.8Hz, 1H), 4.76(d, J=11.8Hz, 1H), 5.92(bs, 1H), 7.04(s, 1H) 및 7.29 내지 7.38(m, 5H).

트랜스-2-시아노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

삼브롬화붕소(디클로로메탄중의 1.0M, 17.6ml, 17.6밀리몰)를 0℃에서 디클로로메탄(40ml)중의 트랜스-6-벤질옥시-2-시아노-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(1.4g, 3.5밀리몰)용액에 서서히 가하고 1시간 동안 교반한다. 용액을 빙수에 부어 넣는다. 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용액을 진공 증발시키고, 용출제로서 디클로로메탄중의 3% 메탄올을 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화시켜 무색고체 0.997g(수율 93%)을 수득한다; 융점 212 내지 214℃;

IR(KBr): 2210, 1624, 1558 및 1486cm⁻¹; MS: m/z 307(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.50(s, 3H), 1.77 내지 1.90(m, 4H), 2.53(m, 2H), 3.17(m, 2H), 3.66(d, J=5.9Hz, 1H), 3.80(dd, J=5.9Hz, J=9.4Hz, 1H), 5.85(d, J=9.4Hz, 1H), 5.92(bs, 1H) 및 7.07(s, 1H).

C₁₂H₁₈N₂O₂S에 대한 원소분석
계산치(%): C: 58.80, H: 5.92, N: 9.14, S: 10.47
실측치(%): C: 58.86, H: 5.83, N: 9.55, S: 10.30

[실시예 98]

트랜스-5,6-디히드로-5,5-디메틸-2-(n,n-디메틸카복사미도)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란

디메틸아민(40% 수용액, 20ml) 및 메탄올(20ml) 중의 트랜스-2-카보메톡시-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란(0.70g, 2.05밀리몰) 용액을 실온에서 4일 동안 교반한다. 생성된 용액을 물(200ml)에 부어 넣고 디클로로메탄중의 5% 이소프로판올로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 용출제로서 디클로로메탄중의 3% 메탄올을 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색유리로서 수득(0.36g, 수율 50%)한다

IR(KBr): 3362, 2939, 1617, 1569 및 1496cm⁻¹; MS: m/z 353(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.30(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.80 내지 1.90(m, 4H), 2.53(m, 2H), 3.05 내지 3.35(m, 8H), 3.57(d, J=4.6Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.81(m, 8H), 3.57(d, J=4.6Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.81(dd, J=4.6Hz, J=9.3Hz, 1H), 5.86(d, J=9.3Hz, 1H) 및 6.83(s, 1H).

C₁₇H₂₈N₂O₂S에 대한 원소분석
계산치(%): C: 57.93, H: 6.86, N: 7.95
실측치(%): C: 57.63, H: 6.77, N: 8.40

다;

[실시예 99]

N-메톡시-N-메틸-3,3-디메틸아크릴아미드

3,3-디메틸아크릴로일 클로라이드(28.2ml, 0.253몰)를 0 내지 30℃에서 디클로로메탄(300ml) 중의 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드(27.2g, 0.278몰)와 트리에틸아민(75ml, 0.519몰)과의 화합물에 서서히 가한다. 생성된 혼합물을 1N염산에 이어 1N수산화나트륨으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시키고 잔사를 진공 증류(0.2mmHg에서 60 내지 70℃)시켜 생성물을 무색오일로서 수득(26.8g, 수율 74%)한다;

IR(순수한): 2938 및 1660cm⁻¹; MS: m/z 144(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.91(d, J=1.2Hz, 3, H), 2.14(d, J=0.9Hz, 3H), 3.20(s, 3H), 3.68(s, 3H), 및 6.12(bs, 1H).

3-3급-부톡시-4-(3-메틸-1-옥소-2-부텐-1-일)티오펜(23)

3급-부틸리튬(펜탄중의 1.7M, 66ml, 0.112몰)을 -75℃에서 4-브로모-3-3급-부톡시티오펜(참조: Lawesson, S., Jakobsen, H.J, Tetrahedron, 1965, 21, 3331)(12.49g, 53.1밀리몰) 용액에 가하여 1시간 동안 교반한다

다. N-메톡시-N-메틸-3,3-디메틸아크릴아미드(16.0g, 0.112몰)를 -75℃에서 용액에 가하고 드라이아이스 아세톤 욕조를 제거한다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 혼합물을 1N염산으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 제거하고 용출제로서 펜탄중의 5% 디에틸 에테르를 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제하여 호박색 오일로서 화합물(23)을 수득(12.25g, 수율97%)한다;

IR(순수한) : 2977, 1655, 1612, 1520 및 1470cm⁻¹; MS : m/z 239(MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.37(d, 9H), 1.97(d, J=1.1Hz, 3H), 2.22(d, J=1.1Hz, 3H), 6.56(d, J=2.6Hz, 1H), 6.85(bs, 1H), 및 7.86(d, J=3.6, 1H).

5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온(24)

톨루엔층의 3-3급-1-톡시-4-(3-메틸-1-옥소-2-부텐-1-일)티오펜(12.2g, 51.2밀리몰) 및 p-톨루엔설폰산(0.5g)용액을 2시간 동안 환류 가열한다. 용매를 진공 증발시키고 용출제로서 디클로로메탄중의 25% 헥산을 사용하여 잔사를 섬광 크로마토그래피로 정제하여 밀립성 황갈색 고체로서 화합물(24)을 수득(5.9g, 수율63%)한다; 융점 42 내지 45℃;

IR(순수한) : 2977, 1692 alc 1554cm⁻¹; MS : m/z 188(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.44(s, 6H), 2.61(s, 2H), 6.43(d, J=3.3Hz, 1H), 및 8.00(d, J=3.3 Hz, 1H).

C₁₂H₁₆O₂S에 대한 원소분석
계산치(%) : C : 59.32, H : 5.53
실측치(%) : C : 59.40, H : 5.58

3-브로모-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란-7-온(25, R₁은 Br이다)

N-브로모석신아미드(15.0g, 84.3밀리몰)를 0℃에서 디클로로메탄(300ml)중의 5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온(15.0g, 82.6밀리몰) 용액에 가하고, 생성된 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 용액을 물로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 생성물을 짙은 회색 고체로서 수득(15.1g, 수율70%)한다; 융점 63 내지 72℃;

IR(순수한) : 1694, 1558 및 1438 cm⁻¹; MS : m/z 261(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.47(s, 6H), 2.63(s, 2H) 및 7.99(s, 1H).

C₁₂H₁₃BrO₂S에 대한 원소분석
계산치(%) : C : 41.40, H : 3.47
실측치(%) : C : 41.30, H : 3.46

3-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(26, R₁은 Br이다)

수소화붕소 나트륨(2.61g, 69.0밀리몰)을 실온에서 에탄올(200ml)중의 3-브로모-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란-7-온(12.63g, 48.4밀리몰)용액에 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 빙수(600ml)중에 부어 넣고 디에틸 에테르로 추출한다. 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 증발시켜 호박색 오일로서 생성물 12.06g, (95%)을 수득한다;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.32(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.60 너지 2.20(m, 3H), 4.81(m, 1H) 및 7.26(s, 1H).

3-브로모-5,5-디메틸-5H-티에노[3,4-b]피란(27, R₁은 Br이다)

벤젠(300ml) 중의 3-브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(12.06g, 45.8밀리몰) 및 p-톨루엔설폰산(0.26g, 1.37밀리몰) 용액을 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)이 부착된 장치중에서 3시간동안 환류 가열하여 물을 제거한다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 실리카 겔로 된 패드를 통하여 여과한 후 실리카 겔을 디클로로메탄으로 세척한 다음; 유기 용액을 혼합한다. 용매를 진공 증발시켜 갈색 오일로서 생성물 10.23g, (91%)을 수득한다;

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.38(s, 6H), 5.65(d, J=14Hz, 1H), 6.37(d, J=14Hz, 1H) 및 6.87(s, 1H).

65(d, J=14Hz, 1H), 6.37(d, J=14Hz, 1H) 및 6.87(s, 1H).

트랜스-3,6-디브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(28, R₁은 Br이다)

N-브로모석신아미드(7.65g, 43.0밀리몰)를 20℃에서 디메틸 설폰사이드(110ml)중의 3-브로모-5,5-디메틸-5H-티에노[3,4-b]피란(10.23g, 41.7밀리몰) 및 물 (1.13ml, 62.6밀리몰) 용액에 적가한다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 물중에 부어 놓는다. 생성물을 디에틸 에테르로 추출하고, 물로 수회 세척한 후 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공증발시켜 갈색 오일로서 생성물 12.14g(85%)을 수득한다;

IR(순수한) : 1572 및 1457cm⁻¹; MS : m/z 341(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.42(s, 3H), 1.66(s, 3H), 2.55(bs, 1H는 D₂O와 교환), 4.02(d, J=9.6Hz, 1H), 4.86(d, J=9.6Hz, 1H) 및 7.29(s, 1H).

3-브로모-5,6-디히드로-6,7-에폭시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(29, R₁은 Br이다)

수소화나트륨(광물성 오일중의 60%, 0.431g, 10.8밀리몰)을 DMF(50ml)중의 트랜스-3,6-디브로모-5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(3.36g, 9.81밀리몰)용액에 가하고 실온에서 2시간동안 교반한다. 용액을 물(150ml)에 부어 놓고 디에틸 에테르로 추출한다. 유기상을 물로 수회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 갈색 오일로서 생성물 2.65g, 을 수득한다. 오일은 추가의 정제없이 사용한다;

MS : m/z 261(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.27(s, 3H), 1.61(s, 3H), 3.39(d, J=7Hz, 1H), 3.98(d, J=7Hz, 1H) 및 7.30(s, 1H).

61(s, 3H), 3.39(d, J=7Hz, 1H), 3.98(d, J=7Hz, 1H) 및 7.30(s, 1H).

트랜스-7-아지도-3-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(20, R₃R₄N은 N₃이고, R₁은 Br이다)

나트륨 아지드(2.63g, 40.6밀리몰)를 아세톤(40ml) 중의 화합물(29)(R₁은 Br이다)(2.65g, 10.1밀리몰)과 물(20ml)과의 혼합물에 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 생성된 용액을 물(200ml)에 부어넣고 디에틸 에테르로 추출한다. 유기상을 물로 수회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공 증발시켜 오일을 수득하고 헥산으로부터 결정화시켜 무색고체로서 생성물 2.0g(65%)을 수득한다; 융점; 80

IR(KBr): 2106, 1576 및 1465cm⁻¹; MS: m/z 304(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.

2.0(s, 3H), 1.52(s, 3H), 2.31(d, J=4.9Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.70(dd, J=4.9Hz, J=8.7Hz, 1H는 D₂O로 d, J=8.7Hz로 간소화), 4.35(dd, J=1.4Hz, J=8.7, 1H) 및 7.23(d, J=1.4Hz, 1H).

C₈H₁₀BrN₃O₂S에 대한 원소분석

계산치(%): C: 35.54, H: 3.31, N: 13.81

실측치(%): C: 35.77, H: 3.40, N: 13.93

내지 87°C(분해);

트랜스-7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(20, R₃R₄N은 NH₂이고, R₁은 H이다)

테트라히드로푸란(60ml)중의

트랜스-7-아지도-3-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(5.32g, 17.5밀리몰)을 테트라히드로푸란(100ml)중의 수소화알루미늄 리튬현탁액(1.99g, 52.5밀리몰)에 서서히 가한다. 혼합물을 환류로 2시간 동안 가열한다. 반응은 물(2ml), 수성수산화나트륨(15%, 2ml) 및 물(6ml)을 계속해서 가하여 조심스럽게 급냉시킨다. 무기물을 여과로 제거하고 디클로로메탄으로 세척한다. 합한 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공증발시켜 무색 고체로서 생성물 3.07g(88%)을 수득한다;

MS: m/z 200(MH⁺); ¹H NMR

(CDCl₃): δ 1.22(s, 3H), 1.47(s, 3H), 2.34(bs, 3H는 D₂O와 교환), 3.36(d, J=9.8Hz, 1H), 3.66(dd, J=

융점 114 내지 116°C; 1.4Hz, J=9.8Hz, 1H), 6.28(d, J=3.4Hz, 1H) 및 7.10(dd, J=1.4Hz, J=3.4Hz, 1H).

트랜스-7-(5-클로로펜트아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란

5-클로로발레릴 클로라이드(2.04ml, 15.8밀리몰)를 0°C에서 디클로로메탄(50ml)중의 화합물(20)(R₃R₄N은 NH₂이고, R₁은 H이다)(3.0g, 15.1밀리몰) 및 트리에틸아민(6.3ml, 45.2밀리몰)의 용액에 적가한다.

용액을 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 용액을 실리카 겔 컬럼에 부어 넣고 용출제로서 디클로로메탄중의 3% 메탄올을 사용하여 생성물을 성광 크로마토 그래피로 정제하여 호박색 오일로서 생성물 4.83g(100%)

IR(KBr): 3294, 1645, 1561, 1541 및 1453cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.27(s, 3H), 1.46(s,

3H), 1.68 내지 1.96(m, 4H), 2.25 내지 2.46(m, 2H), 3.48 내지 3.70(m, 3H), 4.60(bs, 1H), 4.97(m, 1

을 수득한다; ¹H), 6.20(bd, 1H), 6.36(d, J=3Hz, 1H) 및 7.08(dd, J=1Hz, J=3Hz, 1H).

트랜스-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,4-b]피란

수산화나트륨(광물성 오일중의 60%, 0.634g, 15.8밀리몰)을 0°C에서 DMF(50ml)중의 트랜스-7-(5-클로로펜트아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란(4.8g, 15.1밀리몰) 용액에 가하고 0°C에서 2시간 동안 교반한다. 용액을 물(250ml)에 부어 넣고 디클로로메탄을 추출한다. 유기상을 물로 수회 세척하고 실리카 겔 컬럼에 부어 넣는다. 용출제로서 디클로로메탄중의 3% 메탄올을 사용하여 생성물을 성광 크로마토그래피로 정제하여 고체를 수득하고 이것을 디에탈 에테르중에서 연마하여 무색 고체로서 생성물 2.92g(69%)을 수득한다; 융점 171 내지 172°C;

IR(KBr): 3430, 2973, 1613,

1563 및 1488cm⁻¹; MS: m/z 282(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.27(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.78 내지 1.

2.0(m, 4H), 2.56(m, 2H), 3.04(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.42(d, J=4.9Hz, 1H는 D₂O와 교환), 3.75(dd, J=

4.9Hz, J=10.1Hz, 1H), 5.83(dd, J=1.4Hz, J=10.1Hz, 1H), 6.36(d, J=3.4Hz, 1H) 및 6.86(dd, J=1.4

Hz, 1H).

C₁₄H₁₈NO₂S에 대한 원소분석

계산치: C: 59.76, H: 6.81, N: 4.98, S: 11.40

실측치: C: 59.79, H: 6.84, N: 4.87, S: 11.51

[실시에 100]

트랜스-7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란 디벤조일-L-타르트레이트

7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.73g, 9.69밀리몰) 용액을 디벤조일-L-타르타르산(3.3g, 8.69밀리몰)으로 처리하고 실온에서 30분동안 교반한다. 혼합물을 진공 농축시키고 에탄올로부터 재결정화시켜

트랜스-7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란 디벤조일-L-타르트레이트

MS: m/z 200(MH⁺); α_D20° = -84.1°C (MeOH).

C₁₇H₁₇NO₄S에 대한 원소분석

계산치: C: 58.16, H: 4.88, N: 2.51

실측치: C: 57.90, H: 4.72, N: 2.41

1.8g(37%)을 수득한다; 융점 171 내지 172°C;

[실시에 101]

트랜스-7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란 디벤조일-D-타르트레이트

7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란(1.73g, 9.69밀리몰) 용액을 디벤조

일-0-타르타르산(3.3g, 8.69밀리몰)으로 처리하고 실온에서 30분동안 교반한다. 혼합물을 진공 농축시키고 에탄올로부터 재결정화시켜 트랜스-7-아미노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란 디벤조일-0-타르트레이트 2,1g(43%)을 수득한다; 용점 176 내지 177°C;
MS: m/z 280(MH⁺); $\alpha_D^{20} = +75.8^\circ$ (MeOH).

C₂₇H₂₇NO₆S에 대한 원소분석

계산치: C: 58.16, H: 4.88, N: 2.51

실측치: C: 58.14, H: 4.94, N: 2.58

3-브로모-2-3-부톡시티오펜(12)

-78°C에서 디에틸 에테르 150ml중의 2,3-디브로모티오펜(알드리히(Aldrich), 10.0g, 41.3밀리몰)용액을 n-부틸 리튬(2.5M, 16.5ml)으로 20분에 걸쳐 처리한다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한다. 브로마 마그네슘(13.0g, 49.6밀리몰)을 고체로서 2회 적가한다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 및 실온에서 2시간 동안 교반한다. 3급-부틸퍼벤조에이트를 0°C에서 가하고 반응물을 주위온도에서 밤새 교반한다. 혼합물을 빙수(50ml) 및 2N HCl(25ml)로 급냉시킨다. 유기층을 분리하고 빙냉 1N NaOH, 물 및 염수로 1회 세척한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공 농축시켜 화합물(12) 10.5g(98%)을 수득한다;

MS: m/z 236(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.36(s, 9H), 6.61(d, J=6.1Hz, 1H) 및 7.23(d, J=6.1Hz, 1H).

-78°C에서 디에틸 에테르 200ml의 중의 화합물(12)(9.5g, 41.5밀리몰)용액을 3급-부틸 리튬(1.7M, 27.5ml)으로 20분에 걸쳐 처리한다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음 N-메톡시-N-메틸-3,3-디메틸아크릴아미드(18.0g, 4127.0밀리몰)로 처리한다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온한다. 반응물을 빙냉 1N HCl(200ml)에 부어 넣고 유기층을 분리한 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여액을 진공 농축시키고 생성된 오일을 크로마토그래피(성광, 실리카 겔, 디클로로메탄)하여 화합물(13) 3.5g(37%)을

MS: m/z 239(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.42(s, 9H), 1.99(s, 3H), 2.01(s, 3H), 6.63(d, J=6.1Hz, 1

H) 6.89(s, 1H) 및 7.25(d, J=6.1Hz, 1H).

수득한다;

3,4-디히드로-3,3-디메틸-5H-티에노[2,3-b]피란-5-온(14)

톨루엔(50ml)중의 화합물(13)(2.5g, 10.5밀리몰) 및 촉매 p-톨루엔 설펜산의 용액을 환류로 3시간 동안 가열한다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 오일을 크로마토그래피(성광, 실리카 겔, 디클로로메탄)하여 케톤(14) 1.1g(58%)을 수득한다;

MS: m/s 183(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.53(s, 6H), 2.62(s, 2H), 6.

46(d, J=6.1Hz, 1H) 및 7.05(d, J=6.1Hz, 1H).

C₉H₁₀O₂S에 대한 원소분석

계산치: C: 59.32, H: 5.53

실측치: C: 59.33, H: 5.67

7-브로모-3,4-디히드로-3,3-디메틸-5H-티에노[2,3-b]피란-5-온(15)

디클로로메탄(20ml)중의 케톤(14)(2.0g, 11.0밀리몰)용액을 N-브로모석신이미드(2.0g, 11.0밀리몰)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 빙냉 중탄산나트륨 포화용액(50ml)으로 급냉시킨다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 다음 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여액을 진공 농축시켜 화합물(15)

MS: m/s 183(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.53(s, 6H), 2.62(s, 2H), 6.

46(d, J=6.1Hz, 1H) 및 7.05(d, J=6.1Hz, 1H).

C₉H₁₀O₂S에 대한 원소분석

계산치: C: 59.32, H: 5.53

실측치: C: 59.33, H: 5.67

2.2g(77%)을 수득한다;

7-브로모-3,4-디히드로-3,3-디메틸-5H-티에노[2,3-b]피란-5-온(16)

에탄올(50ml)중의 케톤(15)(2.2g, 84밀리몰)용액을 수소화붕소 나트륨(0.32g, 8.4밀리몰)로 처리한다.

혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 빙수(100ml)로 급냉시킨다음 다클로로메탄으로 2회 추출한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공 농축시켜 알콜(16) 2.0g을 수득한다;

MS: m/z 265, 263(MH⁺, Br을 나타낸다); ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.38(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.84(d, d,

1H), 2.10(d, d, 1H), 4.65(t, 1H) 및 6.91(s, 1H).

7-브로모-3,4-디히드로-3,3-디메틸-5H-티에노[2,3-b]피란(17)

톨루엔(10ml)중의 알콜(16)(2.0g, 7.6밀리몰) 및 촉매 p-톨루엔 설펜산의 용액을 딘-스타크 조건하에서 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 디클로로메탄중에 용해시키고 중탄산나트륨 포화용액 및 이어서 물로 1회 세척한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공 농축시켜 올레핀(17) 1.7g(91%)을 수득한다

MS: m/z 247, 245(MH⁺, Br을 나타낸다); ¹H NMR(CDCl₃): δ 2.01(s, 6H), 6.23(d, J=5.8Hz, 1

H), 6.86(s, 1H) 및 7.26(d, J=5.8Hz, 1H).

[실시에 102]

혈압강하적 활성

혈압강하적 활성은 선천적으로 고혈압인 래트(SHR)에서 평균 동맥 혈압을 직접 측정 및 평가한다. 실험의 첫날에, 에테르로 가볍게 마취시킨 상태하에 SHR의 좌동맥 및 좌정맥에 카테터를 삽입한다. 목의 목덜미에서 카테터를 외면화하고 접촉 덮개로 안전하게 한다. 동물을 조용한 방의 스테인레스 감금실에 넣

은 후, 기록 전에 90분 이상 후-수술 회복시킨다. 골드(Gould) 2800차트 기록계에 연결된 스테이탐(Statham)변압기를 이용하여 동맥압을 기록한다. 4 내지 6마리의 SHR의 그룹은 0.03 내지 20mg/kg의 용량을 가비지로 투여된 약제 비이글(0.5% 메틸 셀룰로오즈)의 단일 경구 용량을 수용한다. 평균동맥압(%)은 대조제보다 감소한다.

[실시에 103]

평활근으로부터 Rb⁸⁶ 유출

금방 회생된 동물로부터 토끼 대동맥을 제거한다. 관을 깨끗하게 하고 작은 원형의 환으로 자른다. 환을 스테인레스강 선에 놓고 95%O₂/5%CO₂로 버블된 생리적 완충용액(37°C)에 담근다. Rb⁸⁶ (4 내지 5μG/ml) 을, 모든 대동맥 환을 함유하는 40 내지 50ml의 완충용액에 가한다. 이로써 각각의 환을 대략 같은 양의 Rb⁸⁶ 으로 충전된다. 3 내지 4시간 후, 2개의 환의 세트들 신선한 완충용액의 4ml들이 병에 넣는다. 기초 유출 속도를 30 내지 40분에 걸쳐서 측정한다. 일정시간(보통 10분)을 통해 4ml용액을 환을 통해 이동할 대 시험화합물을 여러개(보통 5개)의 병에 가한다. 최종적으로, 환을 시험화합물을 함유하지 않는 병에 10 내지 20분동안 위치시킨다. 실험이 완결된 후, 조직내에 남아있는 방사능 총량을 결정하기 위하여 섬광 각데일에 위치시키기 전에 조직을 프로스톨(prostol)에서 방새 숙성시킨다. 각 유출병으로부터 일부를 제거하여 액체 섬광분광계에서 정량화시킨다. 유출 속도(또는 예비-약제 속도에서의 변화%)를 계산 하고 시험 화합물의 존재 및 부재시의 시간에 따라 추적한다.

니에노피란 유도체의 약리학적 활성은 하기에 요약되어 있다. 혈압 감소는 선천적으로 고혈압 래트(SHR)에서 측정한다. Rb⁸⁶ 유출 검정은 혈관의 평활근 세포내에서 칼륨이온 투과성 변화의 척도이다.

실시에 번호	NRN,R.	R ₁	R ₂	투여량*	SHR*	투여량*	%*
1	피롤리딘-1-일	OH	H	20 po	-55%	100	25%
4	피롤리딘-1-일	OH	2-Br	20 po	-43%	100	90%
5	피롤리딘-1-일	OH	2-NO ₂	20 po	-60%	100	114%
2	피페리딘-1-일	OH	H	20 po	-53%	100	40%
8	피롤리딘-1-일	OAc	H	20 po	-10%		
6	피롤리딘-1-일	OAc	2-Ac	20 po	-33%	100	23%
7	피롤리딘-1-일	OH	2-Ac	20 po	-62%	100	57%
9	p-NO ₂ PhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-29%	100	30%
17	p-CF ₃ PhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-14%		
12	p-NO ₂ PhCONH	OAc	2-Ac	20 po	-20%		
14	p-ClPhCONH	OH	H				
13	p-NO ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 po	-63%	100	26%
15	p-ClPhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-42%	100	39%
19	호모피리딘-1-일	OH	H	20 po	-12%		
10	피페리딘-1-일	OH	2-NO ₂	20 po	-65%		
24	피롤리딘-1-일	OBz	H	20 po	-12%		
20	호모피리딘-1-일	OH	2-NO ₂	20 po	-34%		
18	피롤리딘-1-일	OH	H	1000 po	-48%		
11	피페리딘-1-일	OH	2-Br	20 po	-64%		
21	2-옥소헥사메틸세이민-1-일	OAc	H	20 po	-9%		
31	p-CF ₃ PhCONH	OH	2-Ac	20 po	-26%		
35	p-FPhCONH	OH	H	20 po	-8%		
52	3-pyridylCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-54%	100	19%
53	m-ClPhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-60%		
54	p-FPhCONH	OH	2-NO ₂	1 po	-60%		
55	p-MeOPhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-32%		
56	m-FPhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-55%		
57	p-MePhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-10%		
58	m,p-F ₂ PhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-63%		
59	2-데노일 NH	OH	2-NO ₂	20 po	-17%		
60	2-부틸 NH	OH	2-NO ₂	20 po	-43%		
61	o-FPhCONH	OH	2-NO ₂	20 po	-56%		
65	2-옥소피리딘-1-일	OH	2-NO ₂	20 po	-57%		
66	2-이소일물론	OH	2-NO ₂	20 po	-61%		
67	3-피리딜 CONH	Oc	2-Ac	20 po	-29%		
68	PhCONH	OAc	2-Ac	20 po	-21%		
69	p-FPhCONH	OH	2-Ac	20 po	-75%	30	27%
70	PhCONH	OH	2-Ac	20 po	-55%		
71	m-ClPhCONH	OH	2-Ac	20 po	-59%		
72	m,p-F ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 po	-62%		
73	p-ClPhCONH	OH	2-Ac	20 po	-40%		
74	p-ClPhCONH	OH	2-Ac	20 po	-60%		
75	p-MeOPhCONH	OH	2-Ac	20 po	-20%		
76	o,p-F ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 po	-59%	30	43%
77	o-FPhCONH	OH	2-Ac	20 po	-59%		
78	m-NO ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 po	-63%		
79	p-MePhCONH	OH	2-Ac	20 po	-10%		
80	이소니카틴아미드	OAc	2-Ac	20 po	-14%		
81	피롤리딘-1-일	OMe	2-Ac	20 po	-67%		
82	피롤리딘-1-일	OH	2-CF ₃ CO	20 po	-68%		
83	아세브라이드	OH	2-Ac	20 po	-65%	100	57%
84	피페리딘-1-일	OH	2-Ac	20 po	-67%	100	25%
85	2-이소일물론	OH	2-Ac	20 po	-54%		
86	p-FPhCONH	OH	2-Br	20 po	-53%	30	36%

87 p-ClPhCONH	OH	2-Br	20	po	-16%		
88 p-FPhCONH	OH	2-Br	20	po	-11%		
89 피롤리딘-1-일-yl	OAc	2-Br	20	po	-13%	100	21%
90 피페리돈-1-일	OMe	2-Br	20	po	-45%	100	54%
91 피페리돈-1-일	OH	2-CO ₂ Me	20	po	-37%	100	63%
92 피페리돈-1-일	OH	CONH ₂	20	po	-68%	100	92%
93 피페리돈-1-일	OH	CO ₂ H	20	po	-9%		
94 피페리돈-1-일	OBn	2-Br	20	po	-35%		
95 피페리돈-1-일	OBn	CO ₂ Me	20	po	-15%		
96 피페리돈-1-일	OBn	CONH ₂	20	po	-56%		
97 피페리돈-1-일	OH	CN	20	po	-66%		
98 피페리돈-1-일	OH	CONMe ₂	20	po	-63%	100	32%
99 피페리돈-1-일	OH	H	20	po	-49%	30	37%

a 3 내지 6마리의 선청성 고혈압 래트(SHR) 그룹에서 경구투여한 시험화합물 용량(mg/kg)

b 예비처리한 대조군과 비교한 평균동맥압 감소%

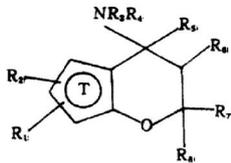
c 시험화합물 농도(μ m)

d 평활근으로부터인 Rb⁸⁶ 유출증가%

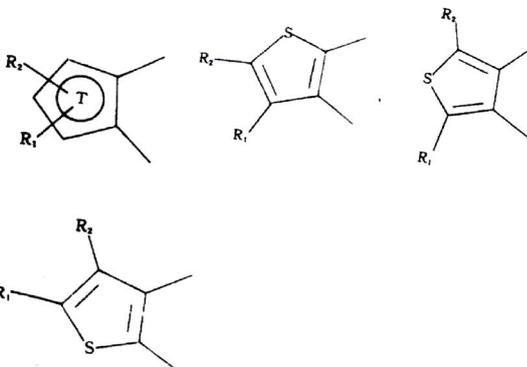
(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식의 화합물 및 이의 광학이성체.



상기식에서,



R₁ 및 R₂는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오르메틸, 할로겐, 저급알킬(C₁₋₄), 아실(C₂₋₄), 치환된 아실(C₂₋₄), 벤조일, 치환된 벤조일, 아실아미노(C₂₋₄), 알콕시카보닐(C₁₋₄), CHO, COOH, CONH, CON(R)₂ 및 NHCOR중에서 선택되며, 여기에서, R은 알킬(C₁₋₄), 알콕시(C₁₋₄), 페닐 또는 치환된 페닐이고; R₃ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜카보닐, 벤조일, 치환된 벤조일이거나; R₃R₄N은 함께 해테로시클릭 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환이거나, (C₃₋₉), 락탐 또는 글리신 유도체이며; R₅는 수소가거나, R₆과 함께는 이중결합을 형성하고; R₆은 수소, OH, 알콕시(C₁₋₆), 아실옥시(C₂₋₇), 벤조일 또는 치환된 벤조일이며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께는 C₅₋₈환을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂는 수소, 할로겐, 니트로 또는 아실이고; R₃ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 벤조일 또는 치환된 벤조일이며; R₅는 수소가거나, R₆과 함께는 이중결합을 형성하고, R₃은 수소, 히드록시, 알콕시(C₁₋₆) 또는 아실옥시(C₁₋₄)이며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란; 6-아세톡시-2-아세틸-5,6-디히드로-5,5-디메틸-5-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2,6]피란; 6-아세톡시-5,6-디히드로-5,6-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란; 및 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(4-니트로벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란 중에서 선택된 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 2-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,6-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란; 6-아세톡시-2-아세틸-5,6-디히드로-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란; 2-아세틸-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란; 7-(4-클로로벤즈아미드)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란; 7-(4-클로로벤즈아미드)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7H-티에노[3,2-b]피란; 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란; 5,6-디히드로-6-히드록시-2-니트로-7-(4-트리플루오로메틸벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란; 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-피롤리딘-1-일-7H-티에노[3,2-b]피란; 6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소헥사메틸렌아민-1-일)-티에노[3,2-b]피란 중에서 선택된 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 6-아세톡시-5,5-디메틸-7-(2-옥소헥사메틸렌아민-1-일)티에노[3,2-b]피란; 6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2,5-디옥소피페라진-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란; 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-피페리딘-1-일-7H-티에노[3,2-b]피란; 및 선택된 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 2-브로모-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(2-옥소피롤리딘-2-일)-7H-티에노[3,2-b]피란인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 2-아세틸-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란인 화합물.

청구항 10

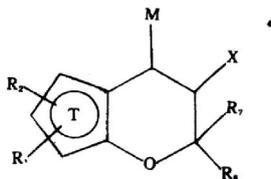
제1항에 있어서, 2-아세탈-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(4-니트로벤즈아미드)-7H-티에노[3,2-b]피란인 화합물.

청구항 11

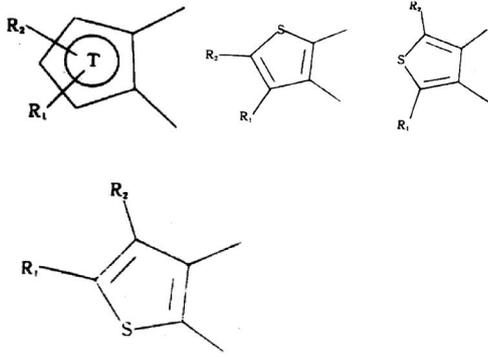
제1항에 있어서, 5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-7H-티에노[3,2-b]피란인 화합물.

청구항 12

다음 일반식의 화합물.

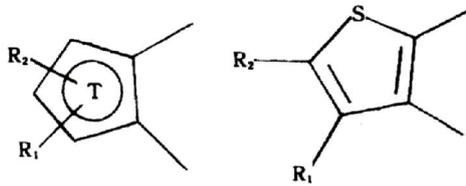


상기식에서,



X는 수소, 클로로 또는 브로모이며, M은 케토 또는 히드록시이거나, M 및 X는 함께 이중결합을 형성하고; R₁ 및 R₂는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 할로겐, 알킬(C₁₋₄), 아실(C₂₋₄), 치환된 아실(C₂₋₄), 알콕시카보닐(C₁₋₄), COOH, CONH₂, CHO, 벤조일 및 치환된 벤조일중에서 선택되며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께인 경우에는 환(C₅₋₈)을 형성한다.

청구항 13

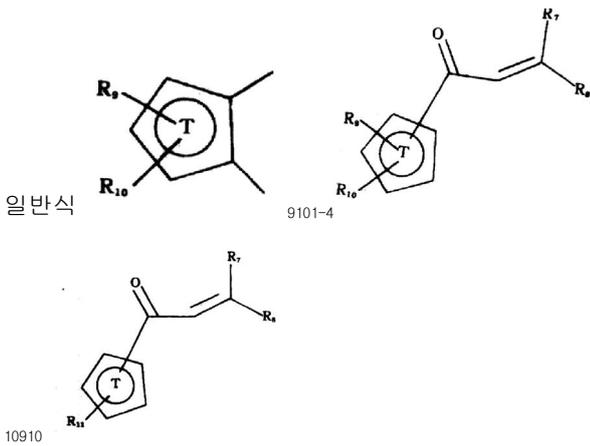


제12항에 있어서,

청구항 14

제12항에 있어서, 5,6-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온; 5,6-디히드로-7-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란; 5,5-디메틸-5H-티에노[3,2-b]피란; 3,4-디히드로-3,3-디메틸-5H-티에노[2,3-b]피란-5-온; 3,4-디히드로-5-히드록시-3,3-디메틸-5H-티에노[2,3-b]피란; 3,3-디메틸-3-티에노[2,3-b]피란; 4,5-디히드로-5,5-디메틸-7H-티에노[3,2-b]피란-7-온; 4,5-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란; 및 5,5-디메틸-7H-티에노[3,4-b]피란 중에서 선택된 화합물

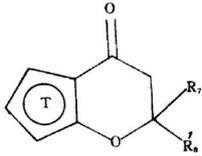
청구항 15



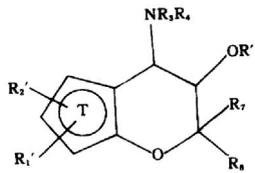
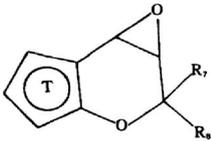
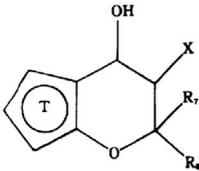
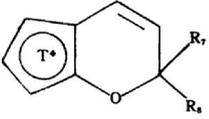
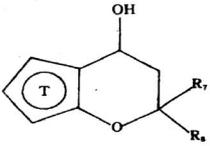
일반식

9101-4

10910

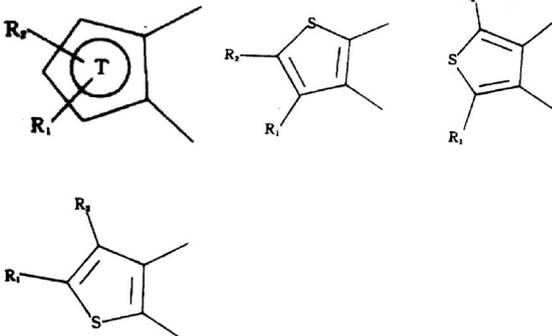


111-4



(1')

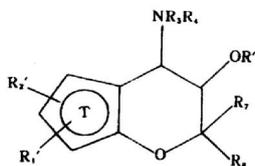
상기식에서,



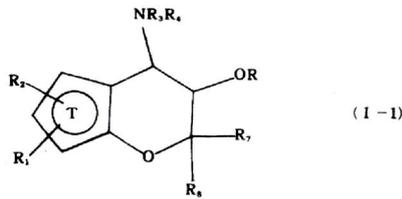
12241-51-43-63-634781-45-8

청구항 16

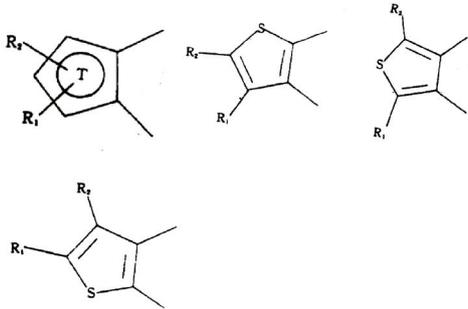
일반식(1')의 치환된 티에노피란을 아실화제와 반응시킴을 특징으로하여, 다음 일반식(1-1)의 화합물을 제조하는 방법.



(1-1)



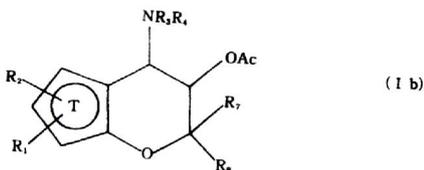
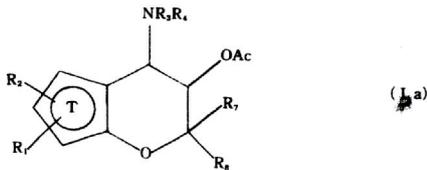
상기식에서, R₁¹, R₂¹ 및 R¹는 수소이고,



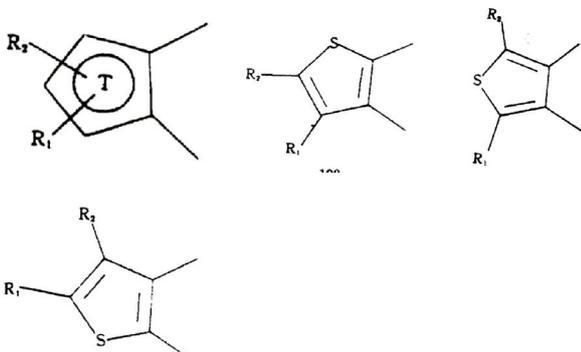
R은 COR¹ [여기에서, R¹은 알킬(C₁₋₄)이다]이며; R₁ 및 R₂는 수소이고, R₃ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜 카보닐, 벤조일, 치환된 벤조일이거나; R₃R₄N은 함께 헤테로시클릭 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환이거나, (C₃₋₉)락탐 또는 글리신 무수물이며; R₇ 및 R₈ 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께는 C₅₋₈환을 형성한다.

청구항 17

일반식(1a.)의 화합물을 SOCl₂와 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(1b)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁ 및 R₂는 일반식(1a)의 경우 COOH이고, 일반식(1b)의 경우 COCl이며;



R₃ 및 R₄는 수소, 아실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬 카보닐, 피리딜 카보닐, 벤조일 및 치환된 벤조일 중에서 선택되거나; R₃R₄은 헤테로시클릭 환, 락탐 또는 글리신 무수물을 형성한다.

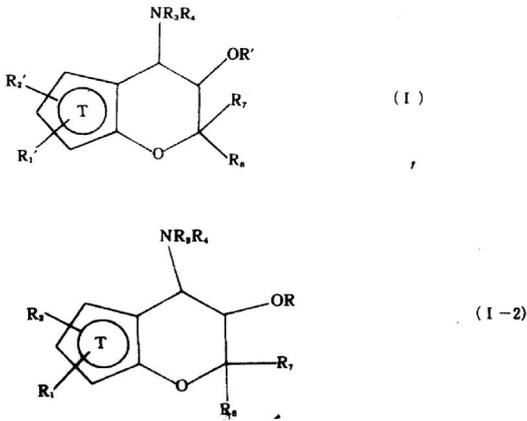
청구항 18

제1항에 있어서, 트랜스-7-(3-클로로벤즈아미도)-5,6-디메틸-7-니코틴아미도-2-니트로-7H-티에노[3,2-b]

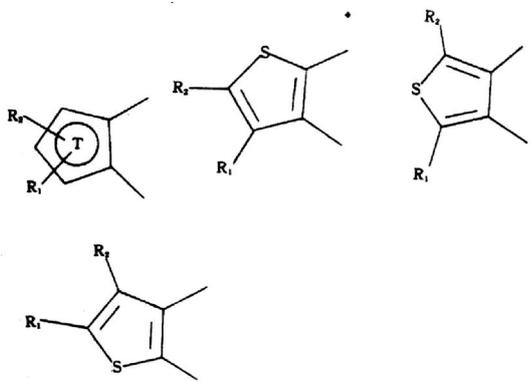
피란; 트랜스-7-(3-클로로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-7-(3,4-디플루오로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-2-니트로-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-5,6-디히드로-6-히드록시-7-(2-이소인돌리노)-5,5-디메틸-2-니트로-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-2-아세틸-7-(4-플루오로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-2-아세틸-7-(4-클로로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-2-아세틸-7-(2,4-디플루오로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-2-아세틸-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(3-니트로벤즈아미도)-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-2-트리플루오로메틸아세틸-5,6-디히드로-6-히드록시-5,6-디메틸-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-7H-티에노 [3,2-b] 피란;
 트랜스-2-아세틸-7-아세트아미도-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노 [3,2-b] 피란; 트랜스-2-브로모-7-(4-플루오로벤즈아미도)-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7H-티에노 [3,2-b] 피란; 트랜스-2-브로모-5,6-디히드로-6-메톡시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1일)-7H-티에노 [3,2-b] 피란; 및 트랜스-2-시아노-5,6-디히드로-6-히드록시-5,5-디메틸-7-(2-옥소피페리딘-1일)-7H-티에노 [3,2-b] 피란중에서 선택된 화합물

청구항 19

일반식(1')의 치환된 티에노피란을 할로겐 및 질산중에서 선택된 친전자물과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(1-2)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁' , R₂' 및 R'는 수소이고,

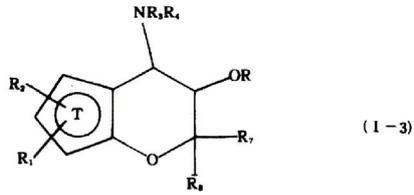
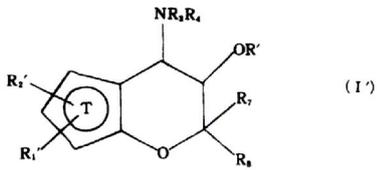


R은 수소이며; R₁ 및 R₂는 할로 또는 니트로이고; R₃ 및 R₄ 는 수소, 아실(C₂₋₅),_m알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜카보닐, 벤조일, 치환된 벤조일이거나; R₂R₄N은 함께 헤테로 시클릭 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환이거나, (C₃₋₉)락탐 또는 글리신 무수물이며, R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄) 이거나, 함게는 C₅₋₈환을 형성한다.

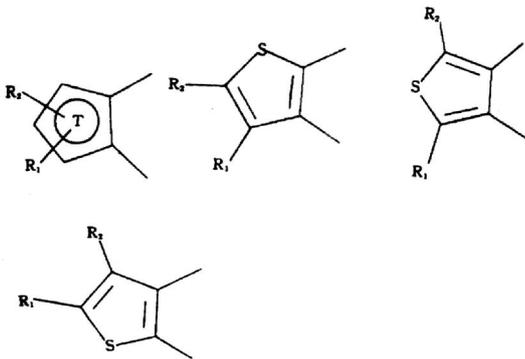
청구항 20

일반식(1)의 치환된 티에노피란을 아실 할로겐화물 및 아로일 할로겐화물중에서 선택된 친전자물과 반응

시킴을 특징으로하여, 다음 일반식(1-3)의 화합물을 제조하는 방법.



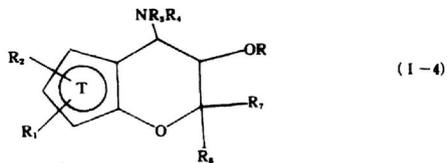
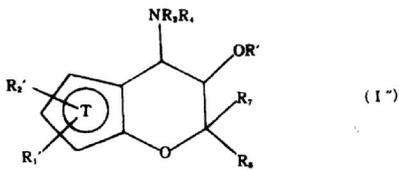
상기식에서, R', R₂ 및 R₇는 수소이고,



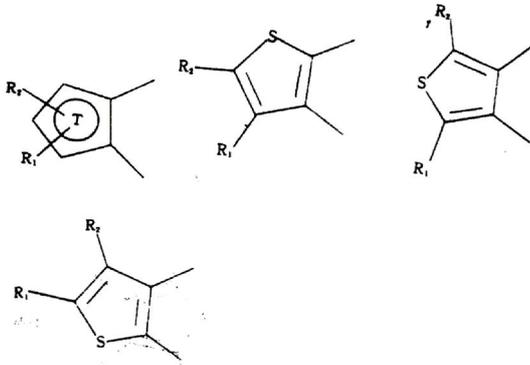
R은 아실 또는 아로일이며; R₁ 및 R₂는 아실 또는 아로일이고; R₃ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₅), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜카보닐, 벤조일, 치환된 벤조일이거나; R₃R₄N은 함께 헤테로시클릭 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환이거나, (C₃₋₉)락탐 또는 글리산 무수물이며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께는 C₅₋₈환을 형성한다.

청구항 21

일반식(1")의 치환된 티엔노피란을 유기 금속성분과 반응시킨 다음 DMF, CO₂ 또는 알킬 포르메이트와 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(1-4)의 화합물을 제조하는 방법.



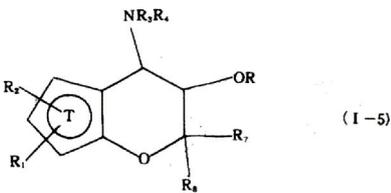
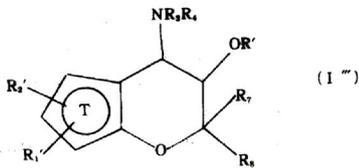
상기식에서, R₁' 또는 R₁'는 브롬이고; R'는 수소이며;



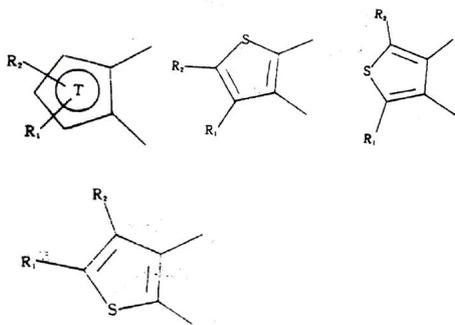
R은 수소이며; R₁ 및 R₂는 CHO, COOH 또는 CO₂R₉(여기에서, R₉는 알킬(C₁₋₄),이다]이고; R₃ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜카보닐, 벤조일, 치환된 벤조일이거나; R₃R₄N은 함께 헤테로시클릭 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환이거나, (C₃₋₉)락탐 또는 글리신 무수물이며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께는 C₅₋₈환을 형성한다.

청구항 22

일반식(1'')의 치환된 티에노피란을 탈아실화제와 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(1-5)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서 R₁', R₂' 및 R'는 아실 또는 아로일이고,

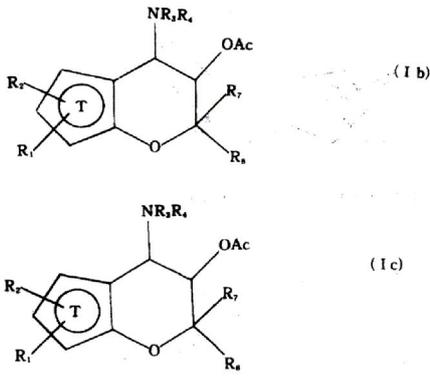


R은 수소이며; R₁ 및 R₂는 아실 또는 아로일이고; R₃ 및 R₄는 수소, 아실(C₂₋₅), 알킬(C₁₋₄), 시클로알킬(C₃₋₆), 시클로알킬 카보닐(C₃₋₆), 피리딜카보닐, 벤조일, 치환된 벤조일이거나; R₃R₄N은 함께 헤테로시클릭 피롤, 피롤리딘 또는 피페리딘환이거나, (C₃₋₉)락탐 또는 글리신 무수물이며; R₇ 및 R₈은 수소 또는 알킬(C₁₋₄)이거나, 함께는 C₅₋₈환을 형성한다.

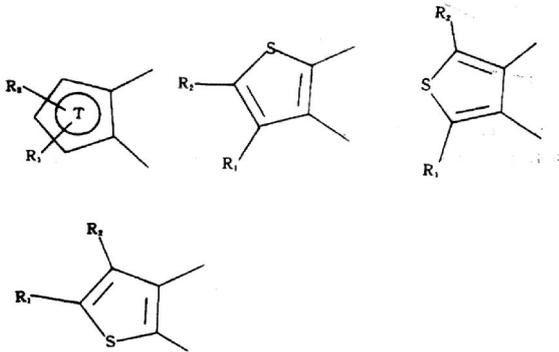
청구항 23

일반식(1b)의 화합물을 암모니아 또는 알킬(C₁₋₄)아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(1c)의 화합물

을 제조하는 방법.



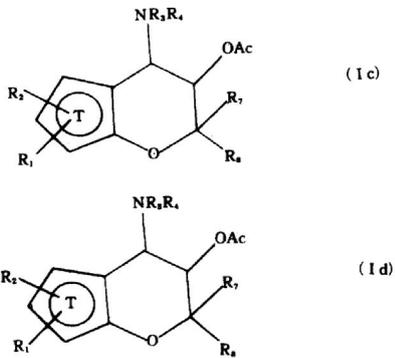
상기식에서, R₁ 및 R₂는 일반식(1b)의 경우 COCl이고, 일반식(1c)의 경우 CONH₂ 또는 CONHR₉[여기에서, R₉는 알킬(C₁₋₄)이다]이며;



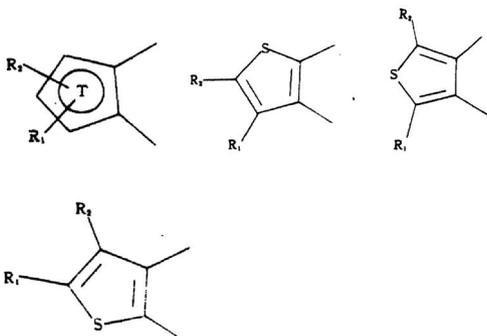
R₃ 및 R₄는 수소, 아실, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬 카보닐, 피리닐 카보닐, 벤조일 및 치환된 벤조일 중에서 선택되거나; R₃R₄N은 헤테로시클릭 환, 락탐 또는 글리신 무수물을 형성한다.

청구항 24

일반식(1c)의 화합물을 탈수화제와 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(1d)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁ 및 R₂는 일반식(1c)의 경우 CONH₂이고, 일반식(1d)의 경우 CN이며;



R_3 및 R_4 는 수소, 아실, 알킬, 시클로알킬, 시클로 알킬 카보닐, 피리딜 카보닐, 벤조일 및 치환된 벤조일 중에서 선택되거나; R_3R_4N 은 헤테로시클릭 환, 락탐 또는 글리신 무수물을 형성한다.