

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 495/14

(45) 공고일자 1992년12월 14일
(11) 공고번호 92-010711

(21) 출원번호	특1986-0000445	(65) 공개번호	특1986-0005822
(22) 출원일자	1986년01월24일	(43) 공개일자	1986년08월 13일
(30) 우선권 주장	P3502392.9 1985년01월25일 독일(DE)		
(71) 출원인	베링거 잉겔하임 케이지 디이터 라우디엔, 루돌프 호프만 독일연방공화국 데-6507 잉겔하임 암 라인		

(72) 발명자	칼-하인츠 베버 독일연방공화국 데-6535 가우-알게샤임 카이제르-칼-스트라세 11 게르하르트 발터 독일연방공화국 데-653 Bingen/라인 파아러-헤베러-스트라세 37 알브레흐트 하레우스 독일연방공화국 데-6507 잉겔하임/라인 잔트스트라세 1 요르게 카잘스-스텐첼 독일연방공화국 데-6500 마인츠 21 제르토리우스링 295 고이키 무아체빅 독일연방공화국 데-6507 잉겔하임/라인 인 데어 되르비제 13 볼프강 트뢰거 독일연방공화국 데-6534 스트롬베르크 자인트 야코부스-스트라세 25
(74) 대리인	이병호, 최달용

심사관 : 김혜원 (책자공보 제3069호)

(54) 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산 아미드의 제조방법

요약

내용 없음.

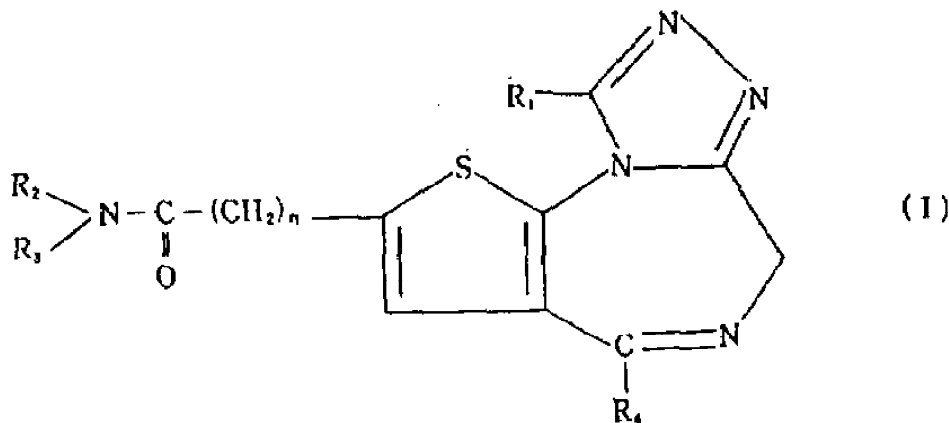
명세서

[발명의 명칭]

티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산 아미드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식(I)의 신규한 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산 아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다.



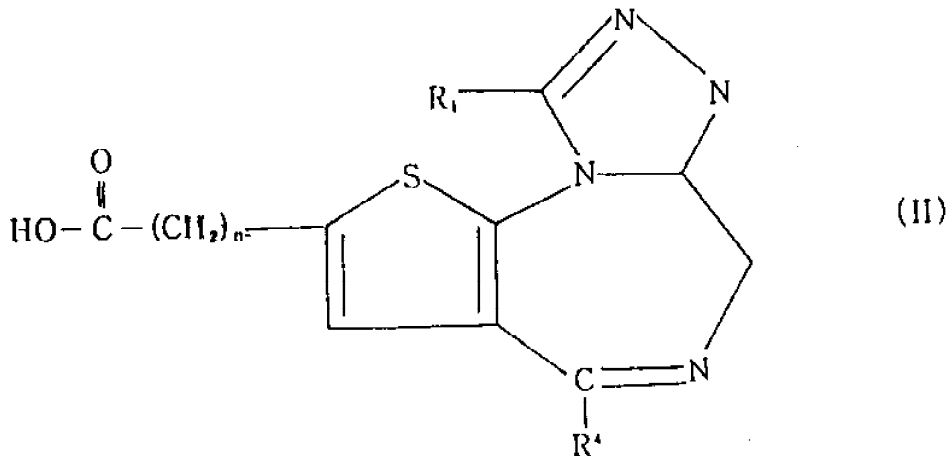
상기식에서, R₁ 은 수소이거나, 할로겐(바람직하게는 염소 또는 브롬) 또는 하이드록시에 의해 임의

로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹이거나, 사이클로프로필, 탄소수 1 내지 3의 알콕시(바람직하게는 메톡시) 또는 할로겐(바람직하게는 염소 또는 브롬)이고; R_2 및 R_3 은 동일하거나 상이하며, 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 또는 하이드록시알킬 그룹이거나, R_2 및 R_3 은 질소원자와 함께 추가의 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황원자를 임의로 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 환을 형성하며, 이때 제2의 질소원자는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹(바람직하게는 메틸그룹)에 의해 임의로 치환되고; R_4 는 바람직하게는 2-위치에서 메틸, 할로겐(바람직하게는 염소 또는 브롬), 니트로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이거나, α -피리달이며; n 은 0 내지 8의 정수이다.

특별한 언급이 없는 한, 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드중의 하나이다. n 이 0, 1 또는 2인 일반식(I)의 화합물, 특히 n 이 2인 일반식(I)의 화합물이 바람직하다. 바람직한 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 3급 부틸 그룹이다.

본 발명은 상기한 신규 화합물을 제조하는 방법 및 활성물질로서 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 신규 화합물은 통상적인 방법으로, 다음 일반식(II)에 상응하는 2-카복실산을 카보디이미드 또는 카보닐 디이미다졸의 존재하에 적절한 아민과 반응시키거나; 일반식(II)의 유리산을 할라이드 또는 산 무수물로 전환시킨 다음, 적절한 아민과 반응시켜 제조할 수 있다.



유리산과 아민과의 반응은 카보디이미드(예 : 사이클로-헥실카보디이미드) 또는 카보닐디이미다졸의 존재하에 불활성용매(예 : 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디옥산 등)중, 0°C 내지 반응혼합물의 비점 사이의 온도에서 수행한다.

아민을 산 할라이드 또는 산 무수물과 반응시킬때, 예를 들어, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 적절한 탄화수소(예 : 벤젠, 톨루엔)등의 불활성 용매중, 주위온도 내지 반응혼합물의 비점 사이의 온도에서, 임의로는 탄산나트륨, 중탄산나트륨 또는 3급 유기염기(예 : 피리딘 또는 트리에틸아민)등의 산 결합제를 첨가하여 반응을 수행한다.

아민의 액체일 경우, 용매를 사용하지 않고 과량의 아민중에서 반응을 수행할 수 있다.

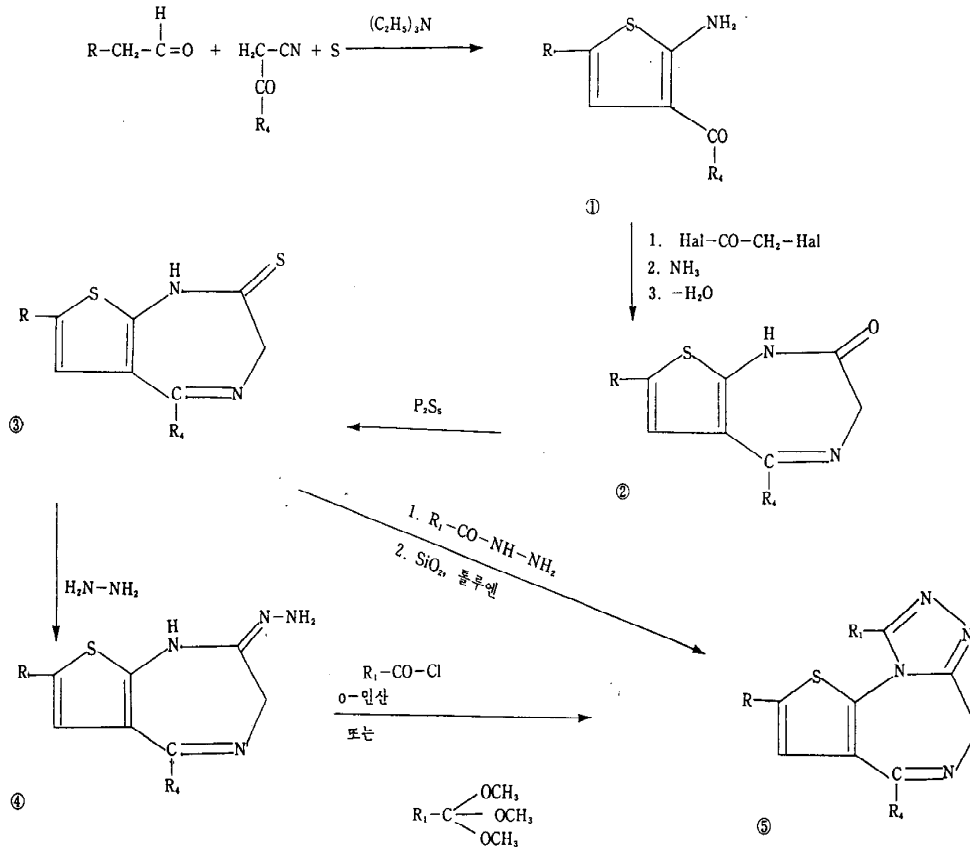
산 할라이드 또는 산 무수물과 통상적인 방법, 예를 들어, 산을 티오닐 할라이드와 반응시키거나, 산의 알칼리 금속염을 아세틸 클로라이드 또는 클로로포름산 클로라이드와 반응시켜 유리산으로부터 제조한다.

상기 방법을 사용하여, 예를 들어, 다음과 같은 최종 생성물들을 제조할 수 있다.

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-사이클로프로필-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드; [4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-카복실산 모르폴라이드

드 : [4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-카복실산 아마이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 디에틸아מיד ; 8-[4-(2-클로로페닐)-9-사이클로프로필-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-n-옥탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 N,N-디-(2-하이드록시에틸)아מיד ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 메틸아מיד ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 이소프로필아מיד ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 디메틸아מיד ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 N'-메틸피페라지드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 피롤리다이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 피페리다이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-사이클로프로필-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 디에틸아מיד ; 2-[4-(2-클로로페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-브로모-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메톡시-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-페닐-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-니트로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-메틸페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-트리플루오로메틸페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메톡시-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 디에틸아מיד ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메톡시-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 피페리다이드 ; 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메톡시-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 N'-메틸피페라지드 ;

일반식(11)의 출발물질은 대부분 신규 화합물이다. 이들은 다음과 같은 반응도식에 따라 상응하는 알데하이드로부터 제조된다 :



R은 알킬쇄의 탄소수가 1 내지 8인 메틸 또는 에틸 알킬카복실레이트 또는 메틸 또는 에틸 알킬디카복실레이트이다.

디카복실산 에스테르를 사용한 경우, 두개의 카복실그룹중의 하나를 비누화 반응 후의 아미노케톤 단계에서 제거한다.

R_1 이 수소인 화합물을 수득하기 위하여, 출발물질로서 화합물(3)을 포름산 하이드라이드와 반응시켜 화합물(5)를 생성하거나, 화합물(4)를 α -포름산 에스테르와 반응시킨다.

R_1 이 염소 또는 브롬인 화합물을 제조하기 위하여, 먼저 R_1 이 수소인 화합물을 제조한 다음, 이를 피리딘중에서 염소 또는 브롬과 반응시킨다.

1-메톡시 화합물은 상기에서 언급한 염소 또는 브롬화합물을 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 제조한다.

n 이 0인 화합물은 1-위치에 카복실 그룹이 있는 화합물로부터 독일연방공화국 공개특허공보 제 2503235호에 기술되어 있는 바와 같이 수득한다; 추가로 유리산을 상기한 바와 같이 반응시킨다.

본 발명에 따른 화합물은 혈소판 활성화인자-길항 활성이 있다.

알려진 바와 같이, 혈소판 활성화인자(platelet activating factor; 이하 PAF로 약함)는 동물 및 인체의 염증전(proinflammatory)세포에서 방출되는 강력한 지질 조절제인 인지질 아세틸-글리세릴-에테르-포스포릴-콜린(AGEPC)이다. 이러한 세포는 주로 호염기성 및 호중성 과립구,(혈액 및 조직으로부터의) 대식세포 및 염증반응에 관련되는 혈소판을 함유한다.

약물학적 시험에서, PAF는 기관지협착, 혈압강하, 혈소판응집의 개시 및 염증전 활성을 나타낸다.

이러한 실험에 의해 입증된 PAF의 작용은 상기 조절제를 과민증, 기관지 천식 및 일반적 염증의 병리생리학에 사용할 수 있다는 점을 직접 또는 간접적으로 시사한다.

PAF 길항제는 한편으로는 상기 조절제의 병리생리학적 작용을 명확히 하고, 또 한편으로는 PAF가 관련되는 병리학적 상태 및 질환을 치료하기 위해 필요하다.

PAF 길항제의 적용으로는 기관지 기관지문리(紋理)의 염증진행(급성 및 만성 기관지염, 기관지천식) 또는 신장의 염증 진행(사구체신염), 과민증상, 알레르기, 점성질 막 및 피부의 염증(예 : 건선) 및 패혈, 내독스 또는 화상에 의한 쇼크증상이 있다.

개개의 벤조디아제핀의 PAF-길항효과는 하기 참조문헌에 공지되어 있다[참조 : E.Kornecki 등, Science 226, 1454-1456(1984)]. 이러한 화합물은 시판되고 있으며, 그 자체가 정신안정제, 최면제로 알려져 있으나, 그의 현저한 CNS 활성 때문에 여러 경우에 있어서 PAF 길항제로 사용하기에 부적절하다.

그러나, 본 발명에 따른 화합물은 CNS 활성이 부족한 반면, PAF-길항 활성은 공지의 벤조디아제핀

활성의 50배 정도에 이른다.

약물학적 시험 결과는 다음과 같다 :

[약물학적 시험 결과]

일반식(1)의 몇몇 화합물의 PAF-길항 활성은 시험관내에서의 혈소판 응집의 억제, 마취시킨 기니아 피그에 있어서 PAF-유도된 기관지협착의 길항작용, 마취시킨 쥐에 있어서 PAF-유도된 혈압 강하의 길항작용 및 쥐에 있어서 PAF-유도된 피부편흔의 길항작용에 대하여 검사한다. 더우기, 이러한 화합물의 중추신경계에 대한 가능한 부작용에 대해서도 시험한다. 급성 독성에 대한 척도로서 LD₅₀ 을 측정한다.

1. 시험관내 시험 : 혈소판 응집의 억제

시험물질의 PAF-길항효과를 측정하기 위하여, 시험관내에서 인체 혈소판을 PAF를 이용하여 응집시킨다. 혈소판이 풍부한 혈장(thrombocyte-rich plasma : TRP)을 수득하기 위하여, 3.8% 시트르산 나트륨 용액을 함유하는 플라스틱 시린지를 사용하여 응혈되지 않은 정맥으로부터 혈액을 채집한다. 혈액에 대한 시트르산 나트륨 용액의 비는 1 : 9이다. 조심스럽게 혼합한 후, 시트르산염을 가한 혈액을 150×g(1200rpm)에서 20분동안 원심분리한다. 본(Born)과 크로스(Cross)의 방법을 이용하여 혈소판 응집을 측정하며, 응집을 개시시키기 위하여 PAF를 TRP에 일정하게 교반하면서 가한다[참조 : G.V.R.Born 및 M.J.Cross, J.physiol. 168, 178(1963)].

응집이 유도되기 2 내지 3분전에 10 μ l의 시험물질을 가한다. 사용되는 용매는 증류수, 에탄올 및/또는 디메틸 설펜사이드이다. 대조혼합물은 상응하는 용적의 상기 용매로 이루어진다. 초기 흡수가 기록된 후(2 내지 3분), PAF(5×10⁻⁸ M)에 의해 응집을 유도한다.

시험 물질의 효과를 평가하기 위하여, 최초 응집파동의 최대치를 이용한다. PAF에 의해 유도된 최대 흡수비(최대응집×100%)는 대조혼합물(2-채널 응집기중의 하나의 채널중의 대조혼합물)에서도 각각의 시험 혼합물(제2채널)과 동시에 시험하며, 100% 값으로서 이용한다. 시험물질의 영향하에 수득된 응집가를 100%로 한다.

각각의 시험물질은 PAF-유도된 혈소판 응집에 대한 억제효과에 대하여 무작위적인 시험 범위(n=4)를 이용하여 10⁻³ 내지 10⁻⁸ M 범위의 농도에서 시험한다. 이어서 3가지 농도를 이용하여 농도-활성곡선을 작도하고, IC₅₀ (50%의 응집 억제가 일어나는 농도)를 결정한다. 일반식(1) 화합물의 IC₅₀ 값은 0.17 내지 1.5 μ M 범위내에서 변화한다. 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,4-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 디에틸아미노 및 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제피노-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드의 IC₅₀ 은 각각 0.7 및 0.17이며, 특히 강력한 것으로 입증되었다.

2. 생체내 시험

2.1 마취시킨 기니아 피그에 있어서의 PAF-유도된 기관지협착의 길항작용

자발적으로 호흡하는 수컷 기니아 피그(300 내지 450g)에 PAF[30ng/(kg×min)]를 정맥주입하기 1시간 전에 시험물질 또는 대조 비히클을 경구적으로 투여한다. 이어서 2mg/kg의 우레탄을 복강내 투여하고 시험동물을 마취시킨 다음, 경정맥, 경동맥 및 기관지에 카놀레를 삽입한다. 대조동물에 있어서는 PAF를 주입함으로써 강력하고도 지속적인 기관지협착(호흡 용적, 순용 및 저항에 의해 측정) 및 혈압 강하 현상이 일어난다. 약 7 내지 10분후에 치사한다. 상기한 PAF 길항제를 사용하여, 호흡 및 혈압에 미치는 상기의 영향과 치사를 방지할 수 있다. 필요한 용량은 경구투여의 경우에는 0.5 내지 5mg/kg이며, 정맥투여의 경우에는 0.5 내지 1.0mg/kg이다.

2.2 마취시킨 쥐에 있어서의 PAF-유도된 혈압 강하의 길항작용

보통 긴장형 수컷 위스타르(Wistar) 쥐(200 내지 250g)에 2mg/kg의 우레탄을 복강내 투여하여 마취시킨다. 경동맥 및 경정맥에 카놀레를 삽입한다. 대조동물에 있어서, PAF를 정맥내 주입[30ng/(kg×min)]함으로써 강력하고도 지속적인 혈압 강하현상이 유발된다. 이러한 현상은 투여되는 용량에 따라서 약 0.01 내지 0.5mg/kg의 시험 화합물을 정맥 주사(축적성투여)함으로써 역전된다. PAF를 주입하기 전에 시험 화합물을 경구 또는 정맥내 투여함으로써 그 용량에 따라서 PAF 주입에 의한 혈압 활성을 방지할 수도 있다.

2.3 쥐에 있어서의 PAF-유도된 피부 편흔의 길항작용

[P.P. Koeizer 및 K.H. Wehr, Arzneim-Forsch. 8, 181(1958)에 따라 수정된 방법]

PAF를 피부내에 주사하면 PAF에 의해 혈관의 투과성이 증가되어 피부 편흔이 일어난다.

수컷 위스타르 쥐(체중 250±20g)의 복벽을 면도한다. 1mg/kg의 1% 트라이판 블루 용액(trypane blue solution)을 꼬리의 정맥을 통하여 동물에 주사한다. 중앙선(선형백질)에 대해 대칭적으로 약 1.5cm 떨어진 곳의 세 점에서 생리식염수 또는 PAF 용액(12.5 내지 25.0mg/부위, 0.1ml)을 투여한다. 생리식염수를 주사한 부분에서는 반응이 일어나지 않는 반면, PAF는 그 용량에 따라 여러 강도의 정반 현상을 나타내는 피부반응(편흔)을 일으킨다. 0.5 내지 5 μ g/부위(0.1ml 중)의 시험 화합물을 동시에 피부내투여하거나 0.2 내지 3mg/kg의 화합물을 정맥내에 미리 투여함으로써 상기한 PAF-유도된 피부 반응을 방지할 수 있다.

3. 중추신경계에 대한 영향

상기한 구조의 화합물은 일반적으로 PAF-길항작용을 갖는 화합물에 있어서 바람직하지 못한 중추신경계에 대한 영향을 미친다. 따라서 상기 화합물을 최면활성, 진경 활성 및 운동기능에 대한 작용에

관하여 시험한다. 가능한 최면 활성은 기니아 피그(400 내지 450g)에 대하여 시험한다. 이러한 동물에 있어서는, 200mg/kg(경구 투여)이하의 용량으로는 최면 또는 진정효과가 나타나지 않았다. 진정 활성은 마우스(체중 20 내지 25g)에 있어서의 펜테트라졸 길항작용을 이용하여 시험할 수 있다[참조 : M.I. Gluckmann, Current Therapeutic Research 7 : 721, 1965].

상기 시험에 있어서, 상기 화합물의 용량이 100mg/kg 이하(경구투여, 펜테트라졸을 투여하기 1시간 전)인 경우에는 펜테트라졸(125mg/kg, 복강내 투여, LD 100)에 기인한 치사작용에 대한 효과는 없었다.

마우스(체중 20 내지 25g)에 있어서는 야행운동(운동성)에 관한 효과는 광선 비임 우리중에서 관찰할 수 있다. 광선 비임이 차단되는 회수를 측정한다. 상기한 화합물의 용량이 300mg/kg(경구투여)인 경우에는 활성이 나타나지 않았다.

4. 마우스에 있어서의 급성독성

경구투여후의 평균 치사량(LD₅₀)은 시험한 화합물에 있어서 3 내지 4g/kg이었다. 정맥투여후의 LD₅₀은 400 내지 700mg/kg이었다.

일반식(1)의 신규 화합물은 온혈동물에 국부적으로, 경구적으로, 비경구적으로 또는 흡입시켜 투여할 수 있다. 화합물은 통상적인 제제, 예를 들어, 필수적으로 불활성 약제학적 비히클과 유효량의 활성 물질로 구성되는 조성물인 정제 또는 제피정, 캡슐제, 로젠지, 분제, 용액제, 현탁제, 흡입용 에어로졸, 연고제, 유제, 시럽제, 좌제 등에 활성 물질로서 함유된다. 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 단위 투여량당 경구투여에 있어서는 1 내지 50, 바람직하게는 3 내지 20mg이며, 정맥내 또는 근육내 투여에 있어서는 0.01 내지 50, 바람직하게는 0.1 내지 10mg이다. 흡입투여하기 위해서는 0.01 내지 1.0, 바람직하게는 0.1 내지 0.5%의 활성 물질을 함유하는 용액제를 사용한다.

다음의 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다.

[실시예 1]

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-

일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드

5.2g(0.014몰)의 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산, 1.8g의 N-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 및 60ml의 무수 디메틸포름아미드를 주위온도에서 교반하면서 1.2g(0.014몰)의 모르폴린과 혼합하여 맑은 용액을 생성시킨다. 0 내지 5°C에서 5 내지 10분 동안 방치한 다음, 고체 형태의 디사이클로헥실카보디이미드(3.5g)를 가하고, 온도를 0 내지 10°C에서 추가로 6 내지 8시간 동안 유지시킨다. 침전된 디사이클로헥실카보디이미드를 흡입 여과해내고, 소량의 차거운 디메틸포름아미드로 세척한 다음, 여액을 진공하여 증발시켜 농축한다. 잔사를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 5% 소오다 용액과 방수로 세척한 다음, 유기상을 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로부터 결정화시킨다.

수득량 : 5.2g(이론치의 83.2%)

용점 : 189 내지 190°C(무색 결정)

¹NMR(CDCl₃), δ=2.64(2t, -CH₂-CO-), 2.71(3s, CH₃), 3.17(2t, CH₂), 3.33-3.81(8m, 모르폴린),

4.96(2g, CH₂), 6.48(1s, 티오펜), 7.28-7.60(4m, 아릴).

출발물질은 다음과 같이 수득한다; 하기 방법은 신규한 것이다 :

a) 2-아미노-3-o-클로로벤조일-5-(2-디카보메톡시에틸)-티오펜

5.39g(0.3몰)의 o-클로로시아노아세트펜온, 9.6g의 황 및 120ml의 디메틸포름아미드를, 초기에는 주위온도에서 교반하면서 64.8g(0.3몰)의 디카보메톡시부티르알데하이드[D.T. Warner, J. Am. Chem. Soc. 70, 3470(1948); 비점 97°C/0.1mbar]와 혼합하고, 온도는 45 내지 50°C로 상승시킨다. 혼합물을 60 내지 70°C에서 2 내지 3시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시킨 다음, 400ml의 물을 가한다. 생성된 티오펜 유도체를 200ml의 메틸-3급 부틸케톤으로 3회 추출한다. 물로 세척하고, 유기상을 건조시킨 다음, 증발시키고, 결정성 잔사를 이소프로판올/물(7 : 3)로부터 재결정화시킨다.

수득량 : 90g(이론치의 74%)

용점 : 96 내지 98°C

b) 2-아미노-o-클로로벤조일-5-(2-카보메톡시에틸)-티오펜

63g(0.15몰)의 상기 화합물을 120ml의 에탄올, 및 물 50ml중 32.5g의 가성 칼륨염과 함께 2시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 50ml의 물로 희석한 다음, 염산을 가하여 산성화시킨다. 유기상 산 침전물을 에틸 아세테이트로 수 회 추출한다. 추출물을 건조시키고, 증발시켜 농축한 다음, 잔사를 300ml의 톨루엔 및 30ml의 디메틸포름아미드와 함께 환류시킨다. 약 50ml로 될때까지 증발시킨 후, 모노카복실산의 결정을 수득한다.

수득량 : 20.5g

용점 : 171 내지 173°C (정제된 산)

조 산을 400ml의 무수 메탄올 및 0.4ml의 농황산과 함께 주위 온도에서 18시간 동안 교반한다. 메탄올을 증발시킨 후, 잔사를 얼음에 따르고, 메틸렌 클로라이드로 추출한 다음, 이소프로필에테르로부터 재증발시켜 15g의 에스테르(용점 : 89 내지 90°C)를 수득한다.

c) 2-브로모아세틸아미노-3-*o*-클로로벤조일-5-(2-카보메톡시에틸)-티오펜

27.8g(0.09몰)의 상기 에스테르를 700ml의 톨루엔에 현탁시킨 다음, 물 57ml중 10g의 중탄산나트륨과 혼합한다. 40 내지 50°C에서 교반하면서 7.9ml의 브로모아세틸브로마이드를 서서히 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한다. 이것을 물로 세척한 다음, 톨루엔을 건조시키고, 진공하에 증발시킨 후, 이소프로필에테르로 결정화시킨다.

수득량 : 35 내지 37g

용점 : 104 내지 106°C

d) 2-아미노아세틸아미노-3-*o*-클로로벤조일-5-(2-카보메톡시에틸)-티오펜

35.8g(0.08몰)의 상기 브로모아세틸 화합물을 700ml의 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 주위 온도에서 교반하면서 무수 암모니아를 2 내지 3시간에 걸쳐 가한다. 혼합물을 밤새 방치시키고, 방수로 세척하고 건조시킨 다음, 증발시켜 22 내지 25g의 오일상 아미노 화합물을 수득한다.

e) 7-(2-카보메톡시에틸)-5-*o*-클로로페닐-티에노-1,4-디아제핀온

21.3g(0.056몰)의 상기 화합물을 500ml의 톨루엔에 용해시키고, 수 분리기를 사용하여 75g의 실리카 겔과 함께 2시간 동안 환류시킨다. 흡입 여과하여 SiO₂를 제거하고, 디아제핀을 뜨거운 메탄올로 추출한다. 메탄올을 증발시킨 후, 12 내지 15g의 디아제핀(용점 : 160 내지 162°C)을 수득한다.

f) 7-(2-카보메톡시에틸)-5-*o*-클로로페닐-티에노-1,4-디아제핀-2-티온

10g(0.03몰)의 상기 디아제핀온을 100ml의 디글라임중, 70 내지 80°C에서 6.8g의 오황화인 및 5g의 탄산수소나트륨과 함께 3시간 동안 교반한다. 현탁액을 얼음에 따르고, 30 내지 45분 동안 교반한 다음, 결정을 흡입여과한다. 건조시킨 후, 10g의 티온(용점 : 185 내지 186°C)을 수득한다.

h) 메틸

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-*f*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실레이트

6.1g(0.016몰)의 상기 황 화합물을 100ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 1g의 하이드라진 수화물을 가한 후, 45 내지 50°C에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 진공하에 증발시킨다. 5 내지 5.2g의 오일이 잔류하게 되며, 이를 이소프로필에테르로부터 결정화시킨다(용점 : 175 내지 177°C).

35ml의 오르토-아세트산 에스테르중에서 80°C로 가열시키고, 메틸렌 클로라이드/에테르로부터 증발시켜 하이드라진 화합물로부터 3g의 트리아졸로디아제핀(용점 : 114 내지 115°C)이 생성된다.

아세트산 하이드라지드를 사용하여 티온으로부터 동일한 화합물을 수득할 수 있다.

알콜성 수산화칼륨 수용액중에서 비누화시킨 후, 6.1g의 메틸에스테르로부터 5.7 내지 5.8g의 유리 카복실산(용점 : 196 내지 198°C)을 수득한다.

[실시에 2]

2-[4-(2-클로로페닐)-9-사이클로프로필-6H-티에노[3,2-*f*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드

실시에 1에 기술된 방법에 따라서, 디사이클로헥실카보디이미드와 모르폴린을 사용하여 15g의 2-[4-(2-클로로페닐)-9-사이클로프로필-6H-티에노[3,2-*f*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산(용점 : 227 내지 230°C)으로부터 표제 화합물을 수득한다.

수득량 : 15.0g(이론치의 86.5%)

용점 : 159 내지 160°C

¹H-NMR(CDCl₃), δ=0.96-1.40(4m, 사이클로프로필-CH₂-), 1.93-2.28(1m, 사이클로프로필), 2.

64(2t, CH₂-CO-), 3.15(2t, CH₂), 3.31-3.77(8m, 모르폴린), 4.91(2s, CH₂-7-환), 6.44(1s, 티오펜),

7.22-7.60(4m, 아릴).

출발 화합물은 다음과 같이 수득한다 :

38g(0.1몰)의 7-(2-카보메톡시에틸)-5-*o*-클로로페닐-티에노-1,4-디아제핀-2-티온(융점 : 185 내지 186°C, 실시예 1 참조)을 50ml의 디옥산중에서 11g의 사이클로프로필카복실산 하이드라이드와 함께 1시간 동안 환류시킨다. 증발시키고, 에테르로 연마한 후, 30g의 적색 결정(융점 : 148 내지 150°C)을 수득하며, 이것을 수분리기를 사용하여 140g의 실리카겔의 존재하에 1ℓ의 톨루엔중에서 4시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 흡입여과한 다음, 트리아졸로 화합물을 뜨거운 메탄올로 추출한다. 추출후, 24g의 점성 오일의 잔사로서 잔류하며, 이 오일을 250ml의 2N 알콜성 수산화칼륨 용액중에서 1시간 동안 비등시켜 비누화시킨다. 통상적인 방법으로 후처리한 후, 15 내지 18g의 카복실산을 수득하며, 이를 아미드로 직접 전환시킬 수 있다.

[실시예 3]

[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-

카복실산 모르폴라이드

실시예 1에 기술한 방법에 따라서 36g(0.1몰)의 상응하는 카복실산[참조 : K.H. Weber 등, DOS 2503235, 1976, 7, 29, P 14; 융점 : 302°C]을 디메틸포름아미드중 디사이클로헥실카보디이미드의 존재하에 10g의 모르폴린과 반응시킨다. 38g(이론치의 89%)의 점성 오일을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 2.75(3s, \text{CH}_3), 3.71(8s, \text{모르폴린}), 4.97(2s, \text{CH}_2-7\text{-환}), 6.83(1s, \text{티오펜}), 7.$

$26-7.64(4m, \text{아릴}).$

2-아미노-3-(2-클로로벤조일)-티오펜-5-카복실산[O. Hromatka, Monatsh. Chem. 164, 973(1973)]로부터 출발하여 상응하는 산 클로라이드를 거쳐서 모르폴라이드(융점 : 206 내지 208°C)를 수득한다. 상기 모르폴라이드를 실시예 1에 기술된 방법에 따라 표제 화합물로 전환시킬 수 있다.

[실시예 4]

[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-

카복실산 아미드

3.7g(0.01몰)의 상응하는 메틸 카복실레이트[K.H. Weber 등, DOS 2503235, 1976, 7, 29, P 14; 융점 230 내지 232°C]를 100ml의 메탄올에 용해시키고, 주위온도에서 교반하면서 포화될때까지 암모니아를 가한다. 혼합물을 20 내지 25°C에서 2일 동안 교반한 다음, 용매를 증발제거하고, SiO₂ 상에서 크로마토그래피한다[용출제 : 메틸렌 클로라이드/메탄올(9 : 1)].

수득량 : 3.5g(이론치의 98%)

융점 : 300°C(분해)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 2.66(3s, \text{CH}_3), 4.85(2s, \text{CH}_2), 7.50(1s, \text{티오펜}), 7.52(4H, \text{아릴}), 7.65 \text{ 및 } 8.$

$25(2s, \text{NH}_2).$

[실시예 5]

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-

일]-에탄-1-카복실산 디에틸아미드

3.87g(0.01몰)의 상응하는 카복실산(실시예 1 참조)을 50ml의 메틸렌 클로라이드중, 30 내지 35°C에서 1ml의 순수한 티오닐클로라이드와 함께 2시간 동안 교반한다. 열음으로 냉각시키면서 8ml의 디에틸아민을 가하고, 혼합물을 30분 동안 추가로 교반한다. 염을 물로 세척한 다음, 메틸렌클로라이드 상을 건조시키고, 부분적으로 증발시킨 후, 최종 정제단계로서 SiO₂ 상에서 크로마토그래피한다[용출제 : 4%의 메탄올을 함유하는 메틸렌 클로라이드]. 1.8 내지 2.0g의 점성 오일을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 1.09 \text{ 및 } 1.12(2 \times 3t, \text{C}_2\text{H}_5), 2.52(2t, \text{CH}_2-\text{CO}), 2.72(3s, \text{CH}_3), 3.03-3.56(6m,$

$\text{C}_2\text{H}_5 \text{ 및 } \text{CH}_2), 4.90(2s, \text{CH}_2-7\text{-환}), 6.44(1s, \text{티오펜}), 7.25-7.55(4m, \text{아릴}).$

[실시예 6]

4-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-

일]-메탄-카복실산 모르폴라이드

20g(0.054몰)의 4-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-메탄-카복실산, 500ml의 테트라하이드로푸란 및 10g의 1,1'-카보닐디이미다졸을 주위온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 생성된 맑은 용액을 0.06몰(5.2g)의 모르폴린과 혼합한다. 주위온도에서 밤새 교반하고, 증발시킨 다음, 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 중탄산나트륨 용액으로 세척한 후, SiO₂ 칼럼으로 여과하고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 9.4g의 표제 화합물(용점 : 143 내지 144°C)을 수득한다.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ=2.74(3s, CH₃), 3.36-3.82(8m, 모르폴린), 3.88(2s, CH₂-CO), 4.97(2s, CH₂-7-환), 6.51(1s, 티오펜), 7.25-7.60(4m, 아릴).

카복실산은 다음과 같이 수득할 수 있다 :

문헌에 공지된 방법에 따라 디에틸 말로네이트 및 브로모아세트알데하이드 아세탈로부터 디카보메톡시프로피온 알데하이드(비점 0.01 : 92 내지 95°C)를 수득하며, 이를 실시예 1과 유사한 방법으로 클로로시아노아세트펜온과 황을 사용하여 상응하는 2-아미노벤조일티오펜으로 전환시킬 수 있다. 비누화, 탈카복실화 및 메탄올/황산을 사용한 에스테르화 반응으로부터 2-아미노-3-(o-클로로벤조일)-5-(카보메톡시메틸)-티오펜을 수득하고, 브로모아세틸화, 아민화 및 폐환 반응으로부터 상응하는 디아제핀온(용점 : 180 내지 182°C)을 수득한다. 이와같이 수득된 티오펜은 184 내지 185°C에서 용융된다. 티오펜을 하이드라진으로 처리하고, 연속적으로 오르토아세트산 에스테르와 반응시켜 메틸 트리아졸로티에노-카복실레이트(용점 : 139 내지 141°C)를 수득한다; 이어서 알칼성 수산화칼륨 수용액으로 비누화하여 유리 카복실산(용점 : 257 내지 259°C)을 수득한다.

[실시예 7]

3-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-

일]-프로판-1-카복실산 모르폴라이드

실시예 6과 유사한 방법으로, 10g(0.025몰)의 3-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]프로판-1-카복실산을 테트라하이드로푸란중에서 모르폴린 및 1,1'-카보닐디이미다졸과 반응시키고, 크로마토그래피로 후처리하여 10.5g(이론치의 89%)의 정성 오일(거의 무색)을 수득한다.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ=2.00(2m, CH₂), 2.37(2m, CH₂CO), 2.71(3s, CH₃), 2.87(2m, CH₂), 3.26-3.

83(8m, 모르폴린), 4.94(2s, CH₂-7-환), 6.41(1s, 티오펜), 7.24-7.61(4m, 아릴).

출발물질은 다음과 같이 수득한다 :

문헌[참조 : L. Claisen, Ber. dtsch. Chem. Ges. 40,(3907)]에 공지된 방법을 이용하여 사이클로헥산온으로부터 출발하여 엔올에테르를 수득할 수 있으며, 이것을 가오존분해(ozonolysis)[참조 : V. Schmid, P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. 656, 97(1962)]한다. 메틸 5-포르말발레이트를 수득하고, 이것을 상기한 바와같이 반응시켜 2-아미노-벤조일-티오펜-2-프로판 카복실산 에스테르를 생성한다. 이와같이 수득된 티오펜디아제핀온은 152 내지 153°C에서 용융된다. 실시예 1f)와 유사하게 오후화인과 반응시켜 티오(용점 : 176 내지 178°C)를 수득한다. 실시예 1g)에 따라서 하이드라진 및 오르토아세트산 에스테르와 반응시켜 상응하는 에스테르를 수득하고, 이것을 알칼성 수산화나트륨 용액으로 비누화하여 카복실산(용점 : 257 내지 259°C)을 수득한다.

[실시예 8]

4-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-

일]-부탄-1-카복실산 모르폴라이드

실시예 1과 유사하게, 용매로서 디메틸포름아미드 중에서 디사이클로헥실카보디이미드 및 모르폴린과 반응시켜 15g(0.036몰)의 4-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-부탄-1-카복실산으로부터 표제 화합물을 연황색 정성 오일(수득량 13g, 이론치의 75%)로서 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 1.72(4\text{m}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-), 2.87(2\text{m}, \text{CH}_2\text{CO}), 2.71(3\text{s}, \text{CH}_3), 2.83(2\text{m}, \text{CH}_2),$
 $3.30-3.77(8\text{m}, \text{모르폴린}), 4.93(2\text{s}, \text{CH}_2-7\text{-환}), 6.41(1\text{s}, \text{티오펜}), 7.21-7.58(4\text{m}, \text{아릴}).$

상기 카복실산은 실시예 7과 유사한 방법으로 사이클로헥탄온으로부터 상응하는 알데히드(비점 115 내지 120°C)를 거쳐 수득하며, 이를 비누화하여 메틸 티에노트리아졸로-1,4-디아제핀-2-부탄-카복실레이트(용점 : 119 내지 121°C)를 수득하는데, 이는 133 내지 134°C에서 용해된다.

[실시예 9]

2-[9-브로모-4-(2-클로로페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드

4.4g(0.001몰)의 2-[4-(2-클로로페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드(용점 : 188 내지 189°C, 실시예 19 참조)를 44ml의 클로로포름에 용해시킨 다음, 2m의 피리딘과 0.7ml의 브롬을 가하고, 혼합물을 주위온도에서 밤새 교반한다. 연한 갈색의 반응용액을 중탄산나트륨/물로 세척하고, 유기상을 건조시킨 다음, 용매를 증발시킨다. 에테르를 가할 때, 3.1g(이론치의 60%)이 표제화합물이 밝은 회갈색 결정(용점 : 181 내지 182°C)으로서 수득된다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 2.66(2\text{t}, \text{CH}_2\text{CO}), 3.17(2\text{t}, \text{CH}_2), 3.31-3.75(8\text{m}, \text{모르폴린}), 4.95(2\text{s}, \text{CH}_2), 6.46(1\text{s}, \text{티오펜}), 7.30-7.55(4\text{m}, \text{아릴}).$

[실시예 10]

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메톡시-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드

2.6g(0.5밀리몰)의 9-브로모 화합물(실시예 9)을 메탄올 400ml중 3.7g의 가성 칼륨염 용액과 함께 50 내지 60°C에서 1시간 동안 교반한다. 메탄올을 증발시킨 후, 잔사를 빙수와 혼합하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상을 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시킨다. 잔류하는 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 1.8g(이론치의 76%)의 표제 화합물(용점 : 163 내지 164°C)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 2.62(2\text{t}, \text{CH}_2), 3.11(2\text{t}, \text{CH}_2), 3.32-3.77(8\text{m}, \text{모르폴리노}), 4.27(3\text{s}, \text{CH}_3), 4.88(2\text{s}, \text{CH}_2), 6.36(1\text{s}, \text{티오펜}), 7.36(4\text{s}, \text{아릴}).$

[실시예 11]



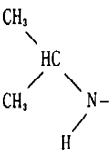





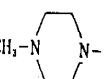

8-[4-(2-클로로페닐)-9-사이클로프로필-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-n-옥탄-1-카복실산 모르폴라이드

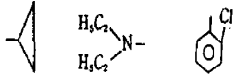
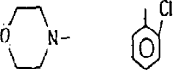
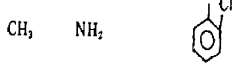
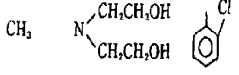
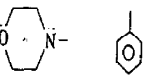
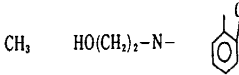
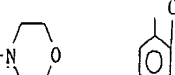
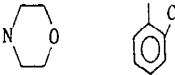
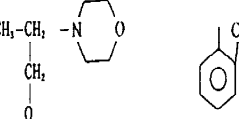
실시예 1에 기술한 방법과 유사하게, 4.63g(0.01몰)의 상응하는 카복실산을 사이클로헥실카보디이미드의 존재하에 이미드로 전환시켜 4.4g(이론치의 84.6%)의 점성 오일을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 1.12-1.14(12\text{m}, (\text{CH}_2)_8), 2.72(3\text{s}, \text{CH}_3), 2.68(2\text{t}, \text{CH}_2-\text{CO}), 3.15(2\text{t}, \text{CH}_2), 3.31-3.78(8\text{m}, \text{모르폴린}), 4.90(2\text{s}, \text{CH}_2), 6.42(1\text{s}, \text{티오펜}), 7.25-7.60(4\text{m}, \text{아릴}).$

카복실산의 출발물질은 하기 참조문헌에 따라 수득된 메틸 9-포르밀-노난카복실레이트(비점 5 : 101 내지 104°C)이다[참조 : R.A. Volkmann 등, J. Org. Chem. 48, 1767(1983)].

상기한 방법을 이용하여 다음과 같은 화합물을 수득할 수 있다 :

실시예 번호	R ₁	-N $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$	R ₄	n	용점(°C)	스펙트럼
12	CH ₃			2	166-167	¹ H-NMR(CDCl ₃) : δ=2,50(2t, CH ₂ -CO), 2,70(3s, CH ₃), 2,79(3d, CH ₃ N), 3,31(2t, CH ₂), 4,85(2s, CH ₂), 5,85(1q, NH), 6,45(1s, 티오펜), 7,25-7,57(4m, 아릴)
13	CH ₃		H	2	오일	¹ H-NMR(CDCl ₃) : δ=1,11(6d(CH ₃ -이소프로필), 2,45(2t, CH ₂ CO), 2,68(3s, CH ₃), 3,12(2t, CH ₂), 4,08(1m, CH-이소프로필), 4,91(2s, CH ₂), 5,48(1d, NHCO), 6,45(1s, 티오펜), 7,22-7,57(4m, 아릴)
14	CH ₃		H	2	157-158	¹ H-NMR(CDCl ₃) : δ=2,63(2t, CH ₂ -CO), 2,71(3s, CH ₃), 2,97(6s, N(CH ₃) ₂), 3,13(2t, CH ₂), 4,14(2s, CH ₂), 6,44(1s, 티오펜), 7,28-7,57(4m, 아릴)
15	CH ₃			2	167-168	¹ H-NMR(CDCl ₃) : δ=1,64-2,20(4m, 피라졸), 2,57(2t, CH ₂ -CO), 2,70(3s, CH ₃), 3,14(2t, CH ₂), 3,24-3,57(4m, 피라졸), 4,41(2s, CH ₂), 6,42(1s, 티오펜), 7,26-7,52(4m, 아릴)
16	CH ₃			2	143-145	¹ H-NMR(CDCl ₃) : δ=1,33-1,77(6m, 피페리딘), 2,62(2t, CH ₂ -CO), 2,71(3s, CH ₃), 3,13(2t, CH ₂), 3,35, 3,55(4m, 피페리딘), 4,93(2s, CH ₂), 6,42(1s, 티오펜), 7,24-7,57(4m, 아릴)
17	CH ₃			2	오일	¹ H-NMR(CDCl ₃) : δ=2,32(3s, NCH ₃), 2,39(4t, 피페라진), 2,65(2t, CH ₂ -CO), 2,73(3s, CH ₃), 3,16, 3,46(4t, 피페라진), 3,65(2t, CH ₂), 4,95(2s, CH ₂), 6,45(1s, 티오펜), 7,29-7,58(4m, 아릴)

18		2	오 일	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.93-1.35(10\text{m, 사이클로프로필}, \text{C}_2\text{H}_5)$, $1.93-2.26(1\text{m, CH-사이클로프로필})$, $2.62(2\text{t}, \text{CH}_2\text{CO})$, $3.00-3.53(6\text{m}, \text{C}_2\text{H}_5 \text{ 및 } \text{CH}_2)$, $4.91(2\text{s}, \text{CH}_2)$, $6.46(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.24-7.57(4\text{m}, \text{아릴})$
19	H 	2	188-190	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=2.63(2\text{t}, \text{CH}_2-\text{CO})$, $3.14(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $3.32-3.67(8\text{m}, \text{모르폴린})$, $5.03(2\text{s}, \text{CH}_2)$, $6.42(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.25-7.42(4\text{m}, \text{아릴})$, $8.46(1\text{s}, \text{트리아졸})$
20	CH ₃ , NH ₂ 	1	202-204	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=2.70(3\text{s}, \text{CH}_3)$, $3.75(2\text{s}, \text{CH}_2-\text{NH}_2)$, $4.90(2\text{s}, \text{CH}_2-7\text{-환})$, $5.54-6.48(2\text{m}, \text{NH}_2)$, $6.53(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.18-7.56(4\text{m}, \text{아릴})$
21	CH ₃ 	2	오 일	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=2.16(2\text{s}, \text{OH})$, $2.69(3\text{s}, \text{CH}_3)$, $2.79(2\text{t}, \text{CH}_2\text{CO})$, $3.15(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $3.53-3.77(8\text{m}, \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})$, $4.90(2\text{s}, \text{CH}_2-7\text{-환})$, $6.45(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.22-7.63(4\text{m}, \text{아릴})$
22	CH ₃ 	2	180-181	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=2.70(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $2.70(3\text{s}, \text{CH}_3)$, $3.22(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $3.36-3.80(8\text{m}, \text{모르폴린})$, $4.85(2\text{s}, \text{CH}_2)$, $6.73(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.24-7.72(5\text{m}, \text{아릴})$
23	CH ₃ , HO(CH ₂) ₂ -N- 	2	오 일	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=3.50(1\text{s}, \text{OH})$, $2.54(2\text{t}, \text{CH}_2\text{CO})$, $2.65(3\text{s}, \text{CH}_3)$, $3.11(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $3.38(2\text{m}, \text{NCH}_2)$, $3.65(2\text{t}, \text{OCH}_2)$, $4.86(2\text{s}, \text{CH}_2)$, $6.44(1\text{s}, \text{티오펜})$, $6.88(1\text{t}, \text{NH-CO})$, $7.25-7.55(4\text{m}, \text{아릴})$
24	CH ₂ Cl 	2	163-165	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=2.64(2\text{t}, \text{CH}_2\text{CO})$, $3.16(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $3.28-3.78(8\text{m}, \text{모르폴린})$, $4.94(4\text{s}, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{CH}_2-7\text{-환})$, $6.41(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.17-7.53(4\text{m}, \text{아릴})$
25	CH ₂ Br 	2	오 일	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=2.58(2\text{t}, \text{CH}_2\text{CO})$, $3.11(2\text{t}, \text{CH}_2)$, $3.22-3.74(8\text{m}, \text{모르폴린})$, $(2\text{s}, \text{CH}_2\text{Br})$, $4.98(2\text{s}, \text{CH}_2-7\text{-환})$, $(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.21-7.71(4\text{m}, \text{아릴})$
26		2	오 일	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=1.09(3\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, \text{CH}_3)$, $1.95(2\text{m}, \text{CH}_2-\text{CH}_3)$, $2.63(2\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, \text{CH}_2\text{CO})$, $3.15(2\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, \text{CH}_2-\text{티오펜})$, $3.31-3.74(8\text{m}, \text{모르폴린})$, $4.60(2\text{t}, \text{J}=6\text{Hz}, \text{O}-\text{CH}_2)$, $4.90(2\text{s}, \text{CH}_2-7\text{-환})$, $6.39(1\text{s}, \text{티오펜})$, $7.39(4\text{s}, \text{아릴})$

활성 성분으로서 일반식(1)의 화합물을 사용한 약제학적 조성물의 예는 다음과 같다 : 특별한 언급이 없는 한, 부는 중량부이다.

1. 정제

조성 :

일반식(1)의 활성물질	0.020부
스테아르산	0.010부
덱스트로오즈	1.890부
합계	1.920부

방법 :

공지된 방법으로 물질들을 함께 혼합하고, 혼합물을 압착하여 20mg의 활성 물질을 함유하고 총량이 1.92g인 정제를 제조한다.

2. 연고제

조성 :

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f]	
[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-	
에탄-1-카복실산 모르폴라이드	50mg
네리바스(Neribas) 연고	
(상표명 : 쉐락스(Scherax))	10g까지

방법 :

활성 물질을 0.5g의 연고 기제로 연마하고, 나머지 기제를 1.0g씩 서서히 가한 다음, 밀접하게 혼합하여 연고제를 제조한다. 0.5% 연고제를 수득한다. 활성 물질이 기제중에 분포된 상태는 현미경을 사용하여 광학적으로 모니터링한다.

3. 크림

조성 :

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f]	
[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-	
에탄-1-카복실산 모르폴라이드	50mg
네리바스 연고(상표명 : 쉐락스)	10g까지

방법 :

활성 물질을 0.5g의 크림 기제로 연마하고, 유봉(pestle)을 사용하여 나머지 기제를 1.0g씩 서서히 가한다. 0.5% 크림을 수득한다. 기제중에 활성 물질이 분포된 상태는 현미경을 사용하여 광학적으로 모니터링한다.

4. 앰플 용액제

조성 :

a) 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f]	
[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-	
에탄-1-카복실산 모르폴라이드	1.0mg
염화나트륨	45.0mg

주사용수	5.0ml까지
b) 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]- 에탄-1-카복실산 모르폴라이드	5.0mg
염화나트륨	45.0mg
주사용수	5.0ml까지
c) 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]- 에탄-1-카복실산 모르폴라이드	1.0mg
염화나트륨	9.0mg
주사용수	1.0ml까지

방법 :

활성 물질을 물(그 자체의 pH)에 용해시키고, 염화나트륨을 가하여 등장액으로 만든다. 생성된 용액을 여과하여 발열질을 제거하고, 여액을 무균조건하에 앰플에 충전한 다음, 멸균처리하고, 용합시켜 밀봉한다. 앰플은 1mg, 5mg 및 10mg의 활성 물질을 함유한다.

5. 좌제

조성 :

2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]- 에탄-1-카복실산 모르폴라이드	1.0부
코코아 버터(용점 : 36 내지 37°C)	1200.0부
카르나우바 왁스	5.0부

방법 :

코코아 버터와 카르나우바 왁스를 함께 용융시킨다. 45°C에서 활성 물질을 가하고, 완전히 분산될 때까지 혼합물을 교반한다. 혼합물을 적절한 크기의 주형에 따르고, 좌제를 적절히 포장한다.

6. 흡입용 용액제

조성 :

a) 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]- 에탄-1-카복실산 모르폴라이드	500mg
Na-EDTA	50mg
벤잘코늄 클로라이드	25mg
염화나트륨	880mg
증류수	100ml까지

방법 :

맑은 용액이 생성될때까지 우선 총량중 96%의 물에 Na-EDTA, 벤잘코늄 클로라이드, 염화나트륨 및 활성 물질을 연속적으로 용해시킨 다음, 나머지 물을 가한다. 용액을 20ml 용량의 점적 바이알에 따른다. 1회 용량(20방울, 1ml)은 5mg의 활성물질을 함유한다.

b) 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f]	
[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-디아제핀-2-일]-	
에탄-1-카복실산 모르폴라이드	500mg
염화나트륨	820mg
중류수	100ml까지

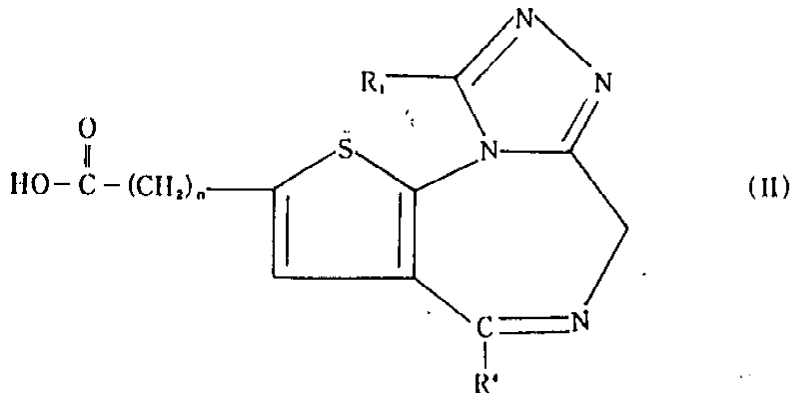
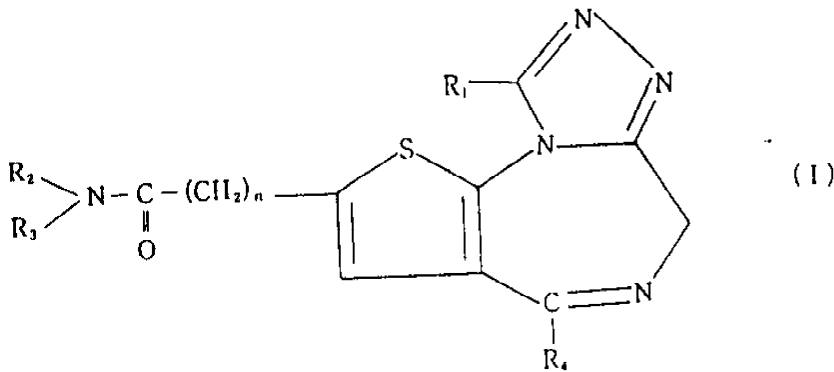
방법

우선 총량중 96%의 물에 활성 물질과 염화나트륨을 연속적으로 용해시키고, 나머지 물을 가한 다음, 용액을 1회 용량분 용기(4ml)에 주입한다. 용액은 20mg의 활성 물질을 함유한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 2-카복실산을 일반식(III)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산 아미드를 제조하는 방법.



상기 식에서, R₁은 수소이거나, 할로겐 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹이거나, 사이클로프로필, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 또는 할로겐이고; R₂ 및 R₃은 동일하거나 상이하며, 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 또는 하이드록시 알킬 그룹이거나, R₂ 및 R₃은 질소원자와 함께 추가의 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황원자를 임의로 함유하는 5-, 6- 또는 7-원환을 형성하며, 이때 제2의 질소원자는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹에 의해 임의로 치환되고; R₄는 2-위치, 또는 2- 및 6-위치에서 메틸, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이거나, α-피리딜이며; n은 0 내지 8의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₄가 페닐, 2-클로로페닐 또는 2-브로모페닐이고 n이 1,2 또는 3인 일반식(I)의 화

합물을 제조하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1 이 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹, 사이클로프로필, 메톡시, 염소 또는 브롬이고 R_2 및 R_3 이 각각 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시에틸이거나, 질소원자와 함께 모르폴린을 형성하고 R_4 가 2-클로로페닐 또는 2-브로모페닐이며 n 이 2인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 4

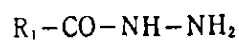
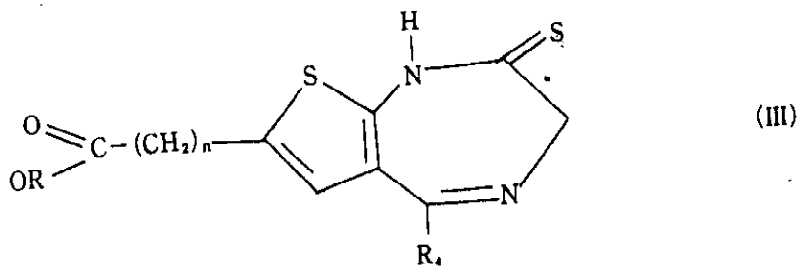
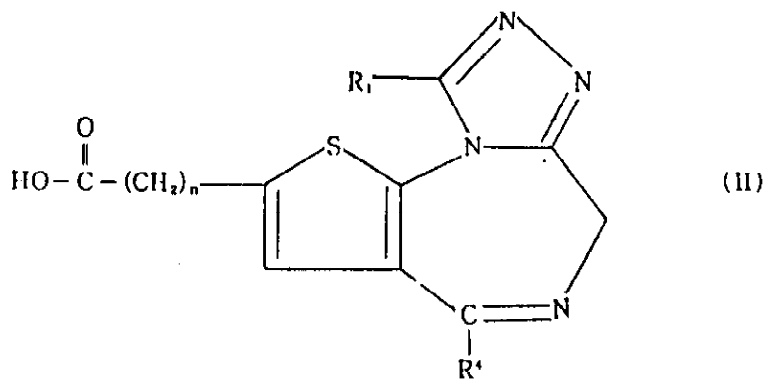
제1항에 있어서, 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드를 제조하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 디에틸아미드를 제조하는 방법.

청구항 6

일반식(III)의 화합물을 일반식(IV)의 화합물과 반응시킨 다음, 탈에스테르화함을 특징으로 하여, 일반식(II)의 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산을 제조하는 방법.

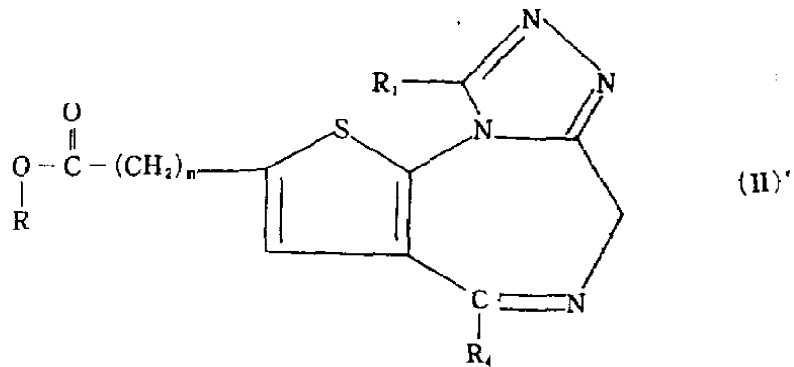
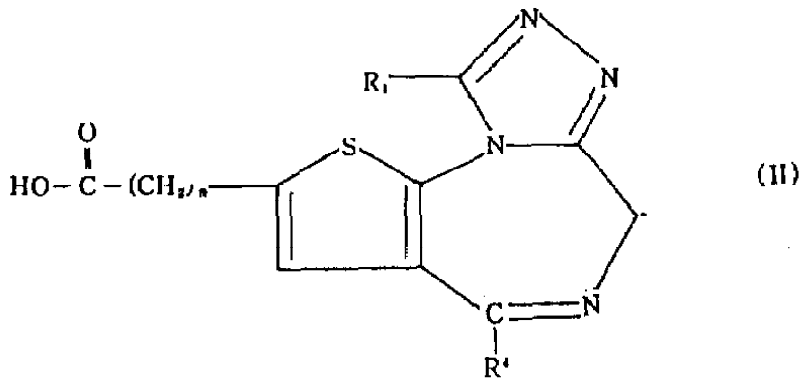


(IV)

상기 식에서, R_1 은 수소이거나, 할로겐 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹이거나, 사이클로프로필, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 또는 할로겐이고; R_4 는 2-위치, 또는 2- 및 6-위치에서 메틸, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이거나, α -피리달이며; n 은 1 내지 8의 정수이고; R 은 저급 알킬 그룹이다.

청구항 7

일반식(III)'의 화합물을 탈에스테르화함을 특징으로 하여, 일반식(II)의 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산을 제조하는 방법.



상기 식에서, R_1 은 수소이거나, 할로겐 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹이거나, 사이클로프로필, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 또는 할로겐이고, R_4 는 2-위치, 또는 2- 및 6-위치에서 메틸, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이거나, α -피리달이며; n 은 1 내지 8의 정수이고; R 은 저급 알킬 그룹이다.

청구항 8

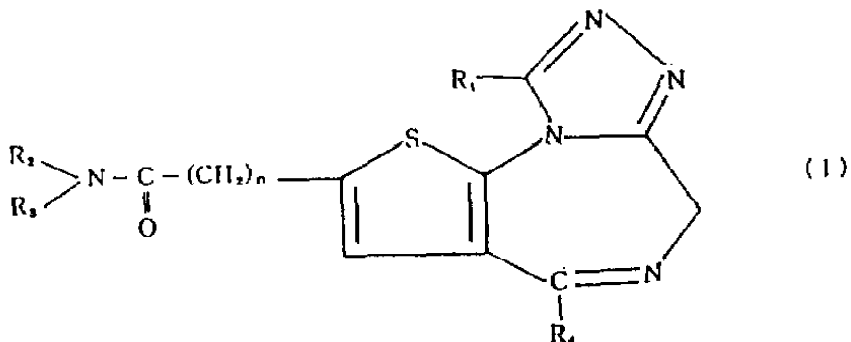
제1항에 있어서, R_1 이 수소인 일반식(I)의 화합물을 수득한 다음 이를 피리딘중에서 염소 또는 브롬과 반응시켜 R_1 이 염소 또는 브롬인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

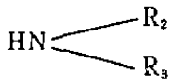
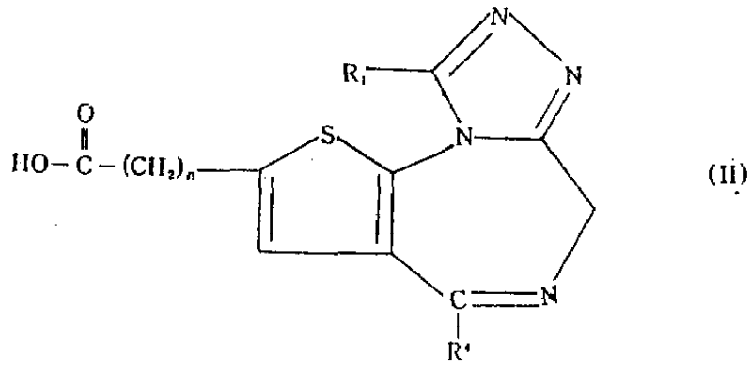
청구항 9

제8항에 있어서, R_1 이 염소 또는 브롬인 일반식(I)의 화합물을 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 R_1 이 메톡시인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 10

일반식(II)의 2-카복실산을 산 할라이드 또는 산 무수물로 전환시킨 다음, 일반식(III)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산 아미드를 제조하는 방법.





상기 식에서, R_1 은 수소이거나, 할로겐 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹이거나, 사이클로프로필, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 또는 할로겐이고; R_2 및 R_3 은 동일하거나 상이하며, 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 또는 하이드록시 알킬 그룹이거나, R_2 및 R_3 은 질소원자와 함께 추가의 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황원자를 임의로 함유하는 5-, 6- 또는 7-원환을 형성하며, 이때 제2의 질소원자는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹에 의해 임의로 치환되고; R_4 는 2-위치, 또는 2- 및 6-위치에서 메틸, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이거나, α -피리딜이며; n 은 0 내지 8의 정수이다.

청구항 11

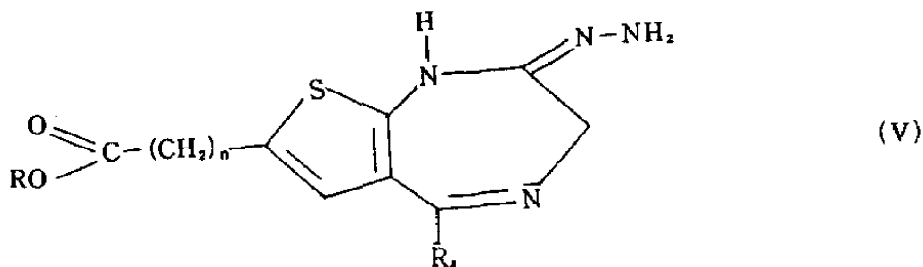
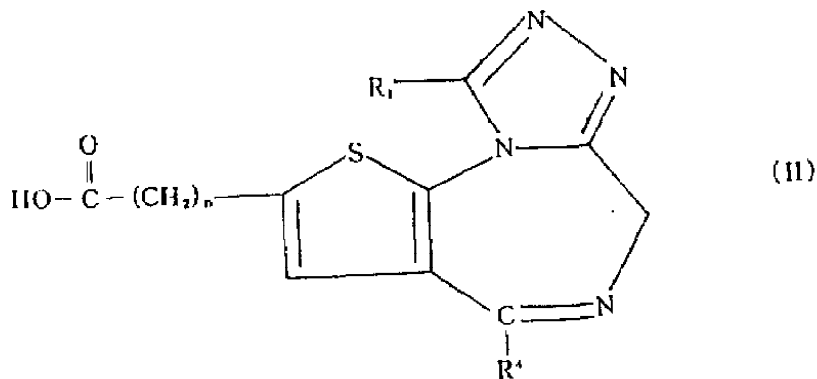
제10항에 있어서, R_1 이 수소인 일반식(I)의 화합물을 수득한 다음 이를 피리딘중에서 염소 또는 브롬과 반응시켜 R_1 이 염소 또는 브롬인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, R_1 이 염소 또는 브롬인 일반식(I)의 화합물을 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 R_1 이 메톡시인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 13

일반식(V)의 화합물을 일반식(VI) 또는 (VII)의 화합물과 반응시킨 다음, 탈에스테르화함을 특징으로 하여 일반식(II)의 티에노-트리아졸로-1,4-디아제피노-2-카복실산을 제조하는 방법.





상기 식에서, R_1 은 수소이거나, 할로겐 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹이거나, 사이클로프로필, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 또는 할로겐이고; R_4 는 2-위치, 또는 2- 및 6-위치에서 메틸, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이거나, α -피리딜이며; n 은 1 내지 8의 정수이고; R 은 저급 알킬 그룹이다.

청구항 14

제10항에 있어서, R_4 가 페닐, 2-클로로페닐 또는 2-브로모페닐이고 n 이 1, 2 또는 3인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, R_1 이 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄상 알킬 그룹, 사이클로프로필, 메톡시, 염소 또는 브롬이고 R_2 및 R_3 이 각각 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시에틸이거나, 질소원자와 함께 모르폴린을 형성하고 R_4 가 2-클로로페닐 또는 2-브로모페닐이며 n 이 2인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 16

제10항에 있어서 2-[4-(2-클로로페닐)-9-메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-2-일]-에탄-1-카복실산 모르폴라이드를 제조하는 방법.