

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 487/04
C07D 495/04

(45) 공고일자 1980년 10월 26일
(11) 공고번호 특허 1980-0001267

(21) 출원번호	특 1975-0002571	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1975년 11월 25일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	릴리 인더스트리스 리미티드	켄니드 윌리엄 헨리 맥베이	영국 런던 더블유. 1. 헨리에타 플레이스 헨리에타 하우스
(72) 발명자	지반 쿠마르 차크라바르티	영국 써레이 캄버레이 후럼라이 홀리 헛취 로드 3	데비드 에드워드 터퍼
(74) 대리인	이훈	영국 버크사이어 블랙넬 로먼 우드 스테이플허스트 118	

심사관 : 진금섭

(54) 벤조디아제핀 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

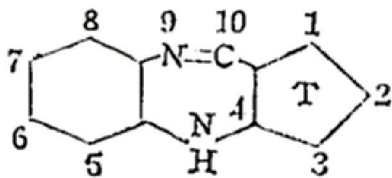
[발명의 명칭]

벤조디아제핀 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 중추신경계통에 유용한 활성을 갖는 새로운 종류의 화합물과 이러한 활성화합물을 제조하는데 중간생성물로서 유용한 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

더우기 본 발명은 하기 표시된 지금까지 알려지지 않은 티에노[1,5]벤조디아제핀환 계통에 관한 것으로

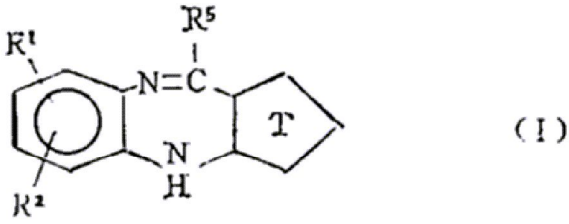


여기서 표식 T 는 티오펜환을 나타낸다.

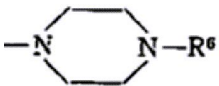
최근 삼환계와 벤조디아제핀계에 관한 제약 화학분야에서 활발한 활동이 있었다. 많은 특허가 영국 특허 번호 980,53: 1,291,684: 1,380,243: 1,380,244와 미국 특허번호 2,893,992: 3,102,116: 3,109,843: 3,136,815: 3,474,099: 3,654,286: 3,749,786과 3,842,082로 공고되었다.

본 발명에 따라 하기 일반식(1)로 표시되는 새로운 티에노[1,5]벤조디아제핀 또는 이의 산부 가염을 제

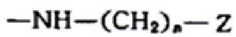
조한다.



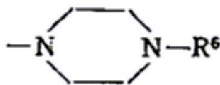
[상기식에서 R¹과 R²는 각기 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₃₋₆사이클로알킬, 할로겐, C₁₋₄할로알킬, 니트로, 아미노, C₂₋₄아실아미노, 하이드록실, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬티오 또는 일반식 -N₂(R⁴)₂ 또는 SO₂R⁴기(여기서 R⁴는 C₁₋₄알킬을 뜻한다)를 나타낸다. 또한 여기서, (가) R⁵는 하기 일반식으로 표시되는 기이며;



(상기식에서 R⁶는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₂₋₁알켄일, C₁₋₄알카노일 벤질, C₁₋₄카르브알콕시, -(CH₂)_nOX(여기서 n는 2 또는 3이고 X는 수소 또는 에스테르기이다) 또는 할로겐이나 C₁₋₄할로알킬에 의하여 임의로 치환된 페닐을 나타내며, 다시 말해서, R⁶가 페닐일 때, 이는 할로겐 또는 C₁₋₄할로알킬만으로 임의 치환된다) (나) R⁵는 하기 일반식으로 표시되는 기이고;

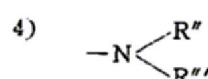
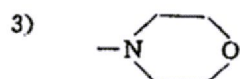
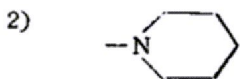


(여기서 n는 2 또는 3이고



Z는 1)

여기서 R⁶은 상기와 같다.



여기서 R'' 와 R'' ' 는 수소 또는 C₁₋₄알킬이다.

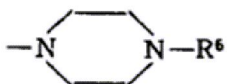
5) 아이다



또한 상기식에서 T 기는 디아제핀핵에 결합된 임의로 치환되는 티오펜환을 나타낸다.

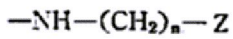
바람직하기는, 일반식(1)으로 표시되는 화합물과 이들의 산부가염에서 R¹과 R²가 각기 수소, C₁₋₄알킬, 할로겐, C₁₋₄ 할로알킬, 니트로, 아미노 C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, 또는 일반식 -N₂(R⁴)₂의 기(여기서 R⁴는 C₁₋₄알킬)을 나타낼때와

가) R⁵가 하기 일반식으로 표시되는 기이고;



(여기서 R₆는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄카르보알콕시 또는 -(CH₂)_nOH(n는 2 또는 3이다), 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐을 나타내며, 다시말해서 R⁶가 페닐일때 할로겐만에 의하여 임의 치환된다)

나) R⁵가 하기 일반식으로 표시되는 기일때이다:

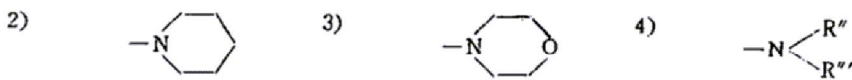


(여기서 n는 2 또는 3이고



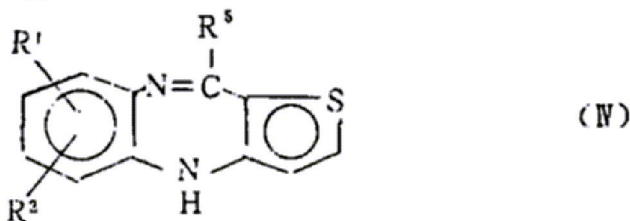
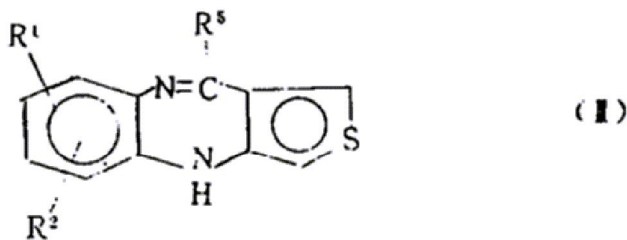
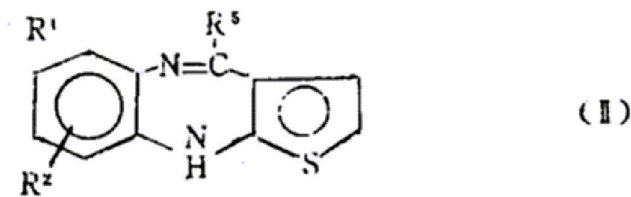
Z는 1)

R⁶는 상기와 같은 의미를 갖는다.



(여기서 R^{''} 와 R^{'''} 는 각기 수소 또는 C₁₋₄알킬이다)

본 분야의 전문가는 본 발명의 새로운 티에노[1,5]벤조디아제핀이 다음 구조식으로 표시될 수 있는 세가지 형태로 존재할 수 있음을 알 수 있을 것이다.



상기 일반구조식에서, 표현을 쉽게하기 위하여 티오펜환을 비치환된 것으로 표시했으나 티오펜환이 C₁₋₈알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₄알케닐, C₁₋₄할로알킬, C₂₋₄알카노일, 니트로, 할로겐과 임의로 치환되는 페닐로부터 선택되는 하나 또는 두개의 기에 의하여 치환될 수 있다는 것을 알 수 있다. 그리고 일반구조식(II)와 (IV)에서 티오펜환은 C₃₋₈사이클로 알킬환에 결합될 수 있다.

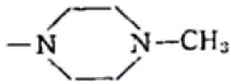
상기 일반식(I)-(IV)로 정의된 화합물의 범위에 속하는 화합물은 다음의 특징을 하나 또는 그 이상을 갖는 화합물이 바람직하다.

- 가) R¹이 염소 또는 불소와 같은 7-할로 치환분이고:
- 나) R¹이 R²가 수소일때 염소 또는 불소와 같은 7-할로 치환분이고:
- 다) R¹이 R²가 수소일때 7-플루오로 치환분이고:
- 라) R²가 수소이고:
- 마) R¹ 또는 R²는 트리플루오로메틸이며:
- 바) R²가 수소일때 R¹이 6-또는 7-트리플루오로 메틸 치환분이며:
- 사) R¹ 또는 R²가 메틸티오 또는 메톡시이고:
- 아) R¹과 R²가 둘다 불소와 같은 할로겐원자를 나타내고:
- 자) R⁵가 하기 일반식으로 표시되는 기이고:



(여기서 R⁶는 수소, C₁₋₄알킬, 벤질 또는 (CH₂)_nOX이다)

- 차) R⁵가 하기 일반식으로 표시되는 기이고:



- 카) 일반식(1)의 화합물이 구조식(11)로 표시되고:
- 타) 티오펜환이 에틸과 같은 C₁₋₄알킬기에 의하여 치환된 것이고:
- 파) 티오펜환이 비치환된 것이고:
- 하) 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸 또는 C₂₋₄ 알카노일과 같은 전자를 흡인하는 기에 의하여 티오펜환이 치환된 것일 때이다.

가장 바람직한 화합물의 종류는 (가)-(마), (자)와 (카)의 특징을 갖는 화합물이다.

상기 언급한 이러한 종류에 속하는 특별한 활성화합물은 유리염기 및 약학적으로 수용할 수 있는 염의 형태를 갖는 2-에틸-7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀이다. 여기서 사용된 "C₁₋₄ 알킬"이란 술어는 메틸, 에틸, 이소-프로필, n-부틸, S-부틸, 이소부틸, n-부틸과 같은 1-4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄알킬기를 뜻하며, "C₁₋₄ 할로알킬"의 술어는 트리플루오로메틸과 같은 하나 또는 그 이상의 할로겐원자에 의하여 치환된 상술한 알킬기를 뜻한다.

"C₁₋₄ 알콕시"와 "C₁₋₄ 알킬티오"란 술어는 벤젠 또는 티오펜환에 각기 산소 또는 유황을 결합한 상술한 알킬기를 뜻한다.

"C₂₋₄ 알켄일"의 술어는 비닐, 알킬과 부텐일과 같은 기를 뜻하고, 여기에 사용된 "아미노"란 술어는 모노-C₁₋₄ 알킬아미노와 디-C₁₋₄ 알킬아미노기와 같은 C₂₋₄ 아실기에 의하여 치환된 아미노기를 뜻하며 "C₁₋₄ 알카노일"이란 포르밀 또는 아세틸과 같은 기를 뜻한다.

"C₃₋₈ 사이클로 알킬"이란 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로옥틸과 같이 환에서 3-8개의 탄소원자를 갖는 포화된 환을 뜻하며, 여기서 사용된 "임의로 치환된 페닐"이란 술어는 할로겐, 트리플루오로메틸, 메틸, 메톡시 또는 니트로와 같은 하나 또는 그 이상의 기에 의하여 치환 또는 비치환된 페닐기를 뜻한다.

본 발명의 화합물을 예를들면 다음과 같다.

- 2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-클로로-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 2-에틸-7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 2-에틸-7-트리플루오로메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

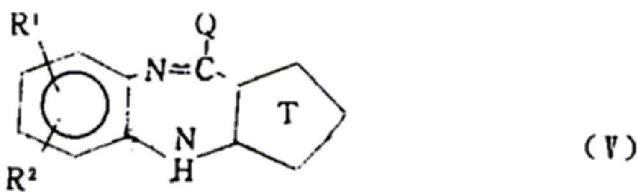
7-아미노-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-니트로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-6-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-N,N-디메틸설포아미도-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-펜틸-7-플루오로-10-[4'-메틸-1'-피페라진일]-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-6-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-메틸-7-메톡시-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 6,7-디플루오로-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-메틸티오-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 6,8-디플루오로-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 7-클로로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 7-클로로-1-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 1,2-디메틸-7-클로로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 7-클로로-2-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 6-트리플루오로메틸-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-비닐-7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-비닐-7-트리플루오로메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 7-클로로-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1]벤조디아제핀
 2-에틸-7-트리플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 7-아미노-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-니트로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-6-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-N,N-디메틸설포아미도-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-6-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2-메틸-7-메톡시-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 6,7-디플루오로-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-메틸티오-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 6,8-디플루오로-2-에틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 7-클로로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 2,3-디메틸-7-클로로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 7-클로로-2-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀
 9-플루오로-12-(4'-메틸-1'-피페라진일)-6H-1,2,3,4-테트라하이드로벤조-[b]티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-[4'-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진일]-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-[4'-(3-하이드록시프로필)-1-피페라진일]-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-옥틸-7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-(1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-[N(N',N'-디메틸아미노에틸)아미노]-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-(2'-N-피페리디노에틸)아미노-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-플루오로-10-(4'-알릴-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
 2-에틸-7-클로로-10-[3'-(4-페닐-1-피페라진일)프로필]아미노-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

- 2-에틸-7-클로로-10-[3'-(4-하이드록시에틸-1-피페라진일)프로필]아미노-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 3-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 3-메틸-7-클로로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-플루오로-10-(4'-아세틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-후트리플루오로메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-아미노-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-아세틸아미노-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-메틸아미노-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-디메틸아미노-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-디메틸아미노-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-니트로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 6-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 3-메틸-7-N,N-디메틸설포아미도-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 2-에틸-7-하이드록시-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀
- 6-메틸-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 3-메틸-7-메톡시-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 6,7-디플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-메틸티오-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 6,8-디플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-클로로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 7-플루오로-10-(4'-메틸-1'-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀
- 2-에틸-7-플루오로-10-[4'-(2-하이드록시에틸)-1'-피페라진일]-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀

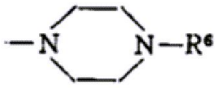
상기에서 언급한 바와같이 본 발명의 티에노[1,5]벤조디아제핀들은 이들의 유리염기 및 산부가염 형태로 유용하게 사용할 수 있으며 산부가염은 적합한 산과의 약학적으로 수용할 수 있는 비독성인 산부가염이 바람직한데, 이들 산의 예를들면 염산, 취산, 질산, 황산, 인산과 같은 무기산, 또는 글리콜산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 푸말산, 농금산, 주석산, 구연산, 살리실산, 0-아세톡시 안식향산, 니코틴산, 이소니코틴산과 같은 유기카르복실산 또는 메탄 설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 톨루엔-설포산, 나프탈렌-2-설포산과 같은 유기설포산인 유기산이 적합하다.

약학적으로 수용할 수 있는 산부가염외에 다른 염도 예를들어 피크린산 또는 수산과의 산부가염도 이 범위에 포함되는데 이들은 화합물을 정제하는 데나 약학적으로 수용할 수 있는 다른 산부가염을 제조하는데 중간생성물로서 좋으며 염기의 정제 또는 확인, 특성을 나타내는데 유용하다. 본 발명에 따른 일반식(I)으로 표시되는 화합물의 제조방법은 다음과 같다.

가) 하기 일반식(V)으로 표시되는 화합물과 일반식 R⁵H의 아민과 반응시키고,

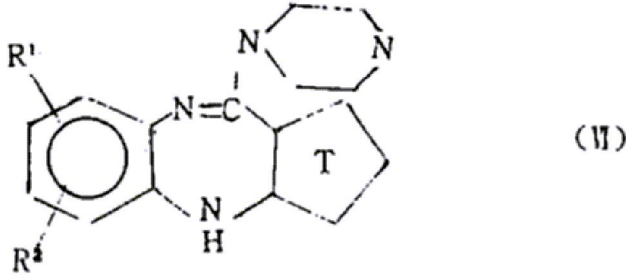


(여기서 R¹, R²와 R⁵는 상기와 같은 의미를 가지며 T는 전술한 바와같이 임의로 치환결합되는 티오피환을 나타내며 Q는 아민 R⁵H의 수소원자를 분리시킬 수 있는 기를 나타내는데, 필요하면 R⁵가



이고 R⁶가 C₁₋₄카르브알콕시인 경우에 가수분해하여 가수소인 아민으로 한다)

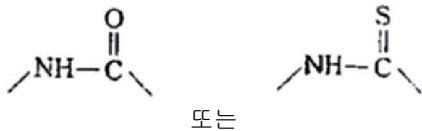
나) 하기 일반식(VI)으로 표시되는 화합물을 일반식 R⁶X의 알킬화제와 반응시켜서 제조한다.



(일반식 R⁶X에서 R⁶는 수소와 페닐을 제외하고 상기와 같은 의미를 가지며, X는 반응원자이다)

상기(가)와 (나)의 두 과정은 이미 소개된 문헌의 반응형태인 “유사방법”이다[참조, 알킬화에 관한 분야의 어떠한 표준논문과 반응(가)에 대한 영국특허 명세서 번호 1,216,523] 따라서 출발물질과 최종생성물의 성질을 알면 본 분야의 전문가는 적당한 반응조건은 물론 적합한 Q와 Z기의 상태를 알 수 있을 것이다.

그러나 Q는 하이드록실 또는 티올, 메톡시 또는 메틸 티오기와 같은 1-4개의 탄소원자를 갖는 알킬티오 또는 알콕시, 아릴일부분에서 치환분에 의하여 이탈기로서 활성화되는 p-니트로벤질티오기와 같은 아릴티오기 또는 알알킬티오기, 아릴옥시기, 유황원자와 탄화수소 일부분 상에서 치환분에 의하여 이탈기로서 활성화되는 토실기와 같은 알킬 또는 알릴설페노기, 할로겐원자, 통상 염소원자, 아미노기, 모노-또는 디알킬-치환아미노기, 1-4개의 탄소원자를 갖는 알킬치환분을 뜻한다. 바람직하기는, Q가 하이드록실, 티올, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬티오, 할로겐 또는 NH₂기 일때이며, 가장 바람직하기는 일반식(V)으로 표시되는 중간생성물이 다음식의 이들 이미드와 티오아미드 형태로 존재할 때 Q가 하이드록실 또는 티올일때이다.



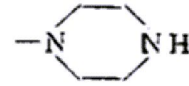
Q가 하이드록실이므로써 일반식(V)으로 표시되는 화합물이 아미드일때 반응(가)는 사염화티타늄의 존재 하에서 이루어질 수 있다. 끝에 명명된 이 시약은 일반식의 아민과 반응하여 금속 아민착염을 형성하는 힘을 갖는다. 지트코늄, 하프늄 또는 바나듐의 염화물같은 다른 금속염화물도 이러한 성질을 갖는다. 반응은 제3아민(예를들면 트리에틸아민)과 같은 산결합제의 존재하에서 행함이 바람직하다. 더우기 일반식 R⁵H의 아민을 과량으로 사용하여 산-결합제로써 활동하도록 하여 반응을 수행할 수 있다.

아니솔을 최소한 공동용매로써 사용하여 이의 힘으로 TiCl₄과 용해할 수 있는 착염을 형성시키는 것이 필요하지만 톨루엔이나 클로로벤젠같은 적합한 유기용매를 사용할 수 있다.

필요에 따라 반응을 촉진시키기 위하여 상승된 온도(14°C)까지를 사용할 수 있으며 반응을 행하는데 적합한 온도범위는 50-100°C이다.

Q가 NH₂인 일반식(V)으로 표시되는 아미딘을 일반식 R⁵H의 아민과 응축시킬 수 있지만 이 반응에서 수율은 오히려 더 낮다. 또한 아미딘을 알칼리 가수분해에 의하여 대응하는 아미딘으로 변화시켜서 형성된 아미드를 축합반응에 사용하는 것이 바람직하다. 건성 피리딘과 같은 무수염기성 용매에 해당 아미드용액을 5황화인과 처리하여 Q가 SH인 일반식(V)으로 표시되는 티오아미드를 제조할 수 있으며, 아미드를 이미노티오에테르, 이미노에테르 또는 이미노할라이드 또는 상기와 같은 활성 Q기를 갖는 다른 유도체로 이미노클로라이드, 5염화인과 같은 적합한 시약과 처리하여 변환시킬 수 있다. 아미드로부터 유도된 이러한 유도체는 아민 R⁵H에 대하여 더욱더 반응하려는 경향이 있으며 통상 TiCl₄없이 그 실물과 반응시킬 수 있다.

에탄올과 같은 적합한 불활성용매에서 아민을 용해시키고 형성된 용액에 알킬화제를 첨가하고 염기의 존재하에서 역류시키서 일반식(VI)으로 표시되는 화합물을 알킬화시키며, X는 염소, 취소 또는 요소와 같



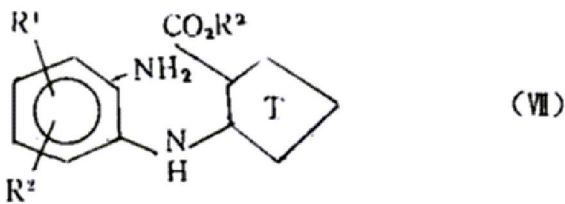
은 적합한 반응원자 또는 토실 또는 폐쇄와 같은 반응기이다. R⁵를 나타내는 일반식(I)으로 표시되는 화합물을 대응하는 C₁₋₄ 카르브알콕시 유도체를 가수분해하여 제조하는 것이 바람직하다.

필요하면 일반적인 방법으로 일반식(I) 또는 (V)으로 표시되는 화합물에 대하여 방향족 핵상에서 구전자적 치환반응(求電子的 置換反應)을 행하여 티오피환상에서 전자-흡인기를 갖는유도체를 제조한다. 또한 일반식(V)으로 표시되는 아미드의 아세틸화는 염화아세틸 SnCl₄를 사용하면 효과적이며, 이 아미드를 예들들어 N-클로로석신이미드를 사용하여 할로겐화하면 대응하는 염화유도체를 얻는다.

R¹ 또는 R²가 NH₂인 일반식(I)의 생성물을 통상의 방법으로 아실화 또는 알킬화하여 대응하는 N-아실과 N-알킬아미노유도체를 형성시키며, R⁶가 -(CH₂)_nOH인 N-하이드록시알킬피페라진을 지방산의 산염화물을 사용하여 에스테르화하면 디케노산염 또는 에난드산염과 같은 대응하는 에스테르를 얻는다.

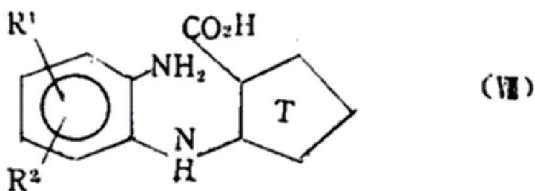
상술한 방법에 의하여 생성된 일반식(I)으로 표시되는 화합물을 단리시키거나 통상의 방법을 사용하여 이의 대응하는 산부 가염으로 변환시킬 수 있다.

하기 일반식(VI)의 아미노에스테르의 분자내 폐환을 갖게하는 새로운 방법에 의하여 일반식(V)의 아미드를 형성시킬 수 있다.



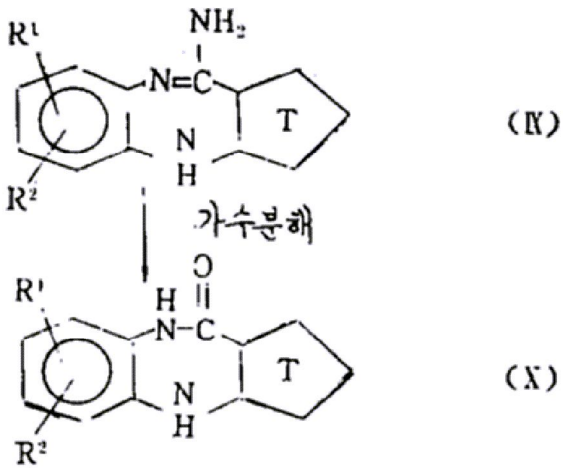
(여기서 R⁹는 C₁₋₄알킬(예들들어 에틸)이고 R¹, R²와 T는 상기와 같은 의미를 갖는다)

이러한 반응은 적합한 용매(바람직하기는 디메틸설프 옥사이드)에서 덤실나트륨을 사용하여 성취할 수 있다. 그리고 일반식(V)의 아미드는 테트라 하이드로푸란과 같은 적합한 용매와 디싸이클로헥실카르보디이미드(D, C, C)를 사용하여 하기 일반식(VII)의 아미노산의 분자내 폐환을 이루게하여 제조할 수 있다.



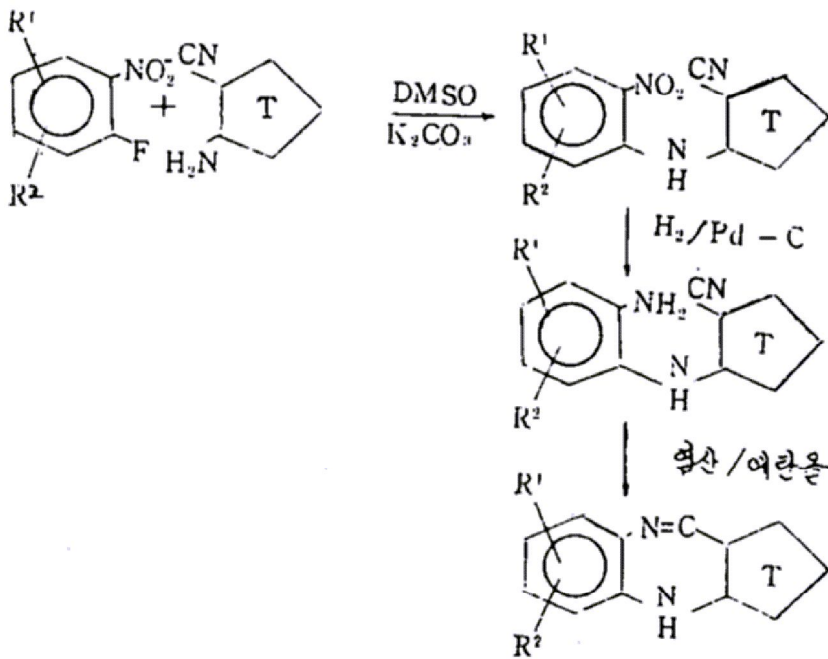
아미노산은 예들들어 NaOH/EtOH을 사용하여 염기 가수분해하여 에스테르로부터 얻을 수 있다.

상술한 바와같이, 일반식(V)의 아미드를 제조하는 일반적인 방법은 다음 반응과 같다.

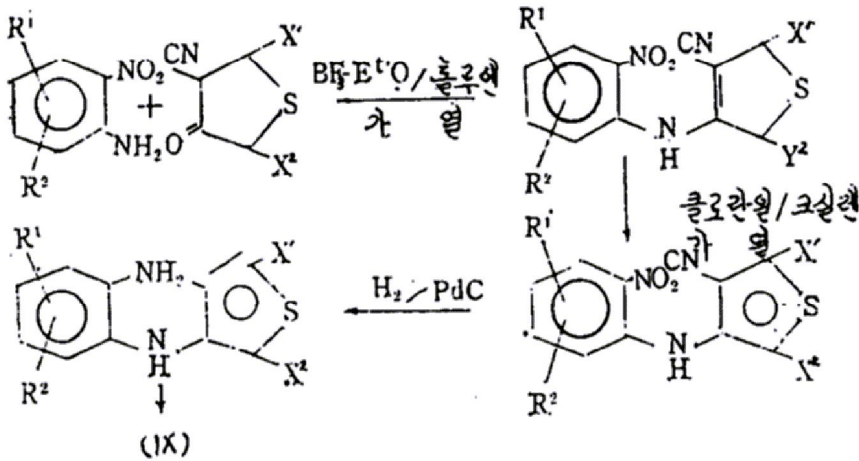


가수분해는 알칼리 가수분해조건 예를들어 $K_2CO_3/H_2O/EtOH$ 를 사용하여 행할 수 있다.

일반식(IX)의 아미딘을 제조하는 적합한 방법을 예시하면 다음과 같다.



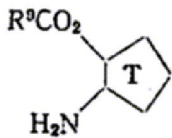
그리고 [3,4-b]계의 아미딘은 다음 반응식에 의하여 제조할 수 있다.



(여기서 X^1 과 X^2 는 티오펜 환상에서 임의의 치환분을 나타낸다)

상기에서 볼 수 있는 바와같이 상기 반응은 클로판일과 크실렌을 사용한 “방향족화” 반응이다. 더우기 상기 축합반응은 니트로 아닐대신에 *o*-페닐렌디아민을 사용하면 효과적이다.

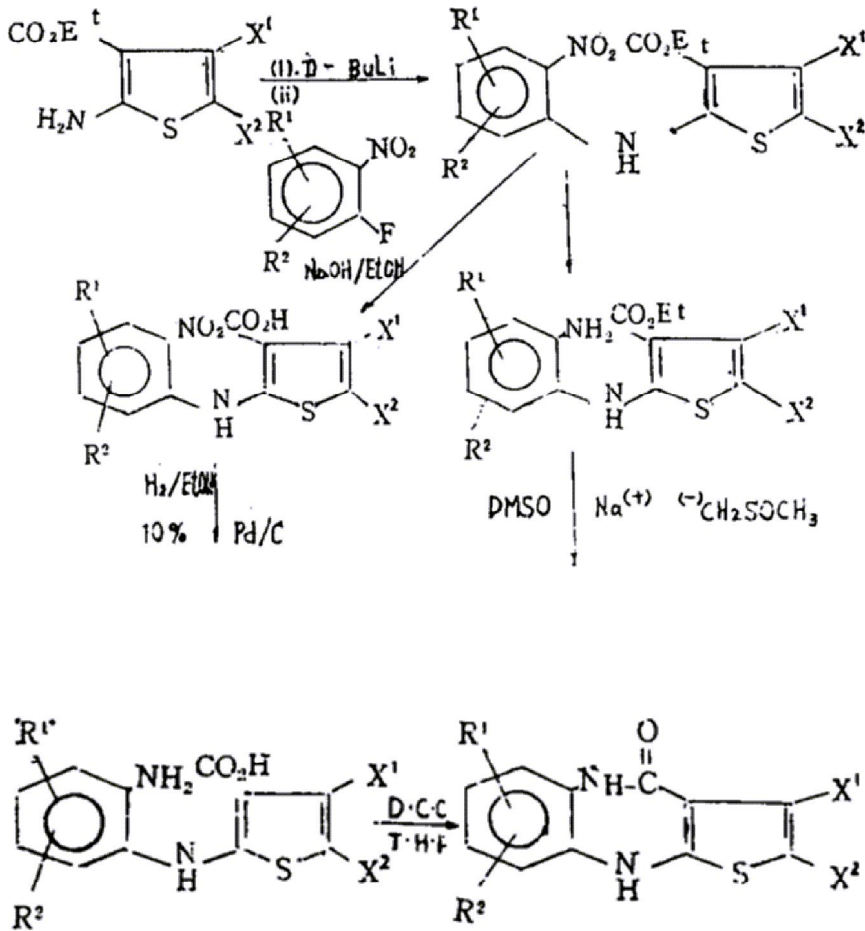
일반식(VII)의 에스테르는 하기 일반식의 티오펜화합물을



(여기서 R^9 는 상기와 같은 의미를 가진다)

하기 일반식의 오르토-플루오로-니트로 벤젠과 *n*-부틸리튬 유도체의 존재하에서 또는 수소화나트륨, 나트륨아미드, 트리에틸아민과 같은 염기 또는 디메틸 설프옥사이드에서의 K_2CO_3 의 존재하에서 응축시켜 하기 일반식의 니트로 에스테르를 형성시킨 다음 이를 예를들어 촉매로 목탄상의 팔라듐위에 수소를 사용하거나 Zn/NH_2Cl , 암모늄 폴리 설파이드 또는 Fe/HCl 를 사용하여 일반식(VII)의 아미노에스테르 환원시켜서 제조할 수 있는 새로운 화합물이다. 예를들면 4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-1-온은 다음에

예시한 반응식에 의하여 제조할 수 있다.



다른 티에노[1,5]벤조디아제핀-10-온도 상기의 아미노에스테르 방법을 통하여 비슷하게 제조할 수 있다.

본 발명의 방법에 사용된 티오펜 출발물질은 공지된 화합물이 아니면 공지화합물로부터 일반적인 기술에 의하여 제조할 수 있다(참조 Chem.Berichte, 99, 94-100, (1966) J.Am.Chem.Soc. 68 2232과 독일특허 출원번호 66 04742). 0-플루오로니트로벤젠 중간생성물을 상업적으로 이용할 수 있거나 상업적으로 이용할 수 있는 물질로부터 간단하게 제조할 수 있다.

본 발명의 범위는 전술한 바와같이 발명의 새로운 화합물을 제조하는 모든 방법뿐만 아니라 여기에 서술된 각 합성과정과 이러한 합성을 하나 또는 그 이상 결합한 것을 의미한다. 그리고 일반식(V), (VII), (VIII), (IX)와 (X)의 중간생성물은 모든 새로운 화합물이며 본 발명의 모든 과정에 공급되었다.

전술한 바와같이 본 발명의 화합물은 유용한 중추신경계통의 활성을 가지며 이러한 활성은 동물을 모델로하여 잘 설정된 과정을 사용하여 강경증(強硬症)의 유발, 장애물의 조건기피반응과 암페타민으로 야기된 쥐의 상투적인 행위의 전도와 같은 광범위한 시험으로 입증된다. 특히 일반식(I)으로 표시되는 화합물과 이의 산부 가염은 신경이완성, 진정성 또는 완화성 또는 항구토성을 갖는 강한 중추활성화합물이다.

이들의 치료상에서 연결된 이들 성질은 약간의 불안한 상태와 정신분열증 및 급성착란증 같은 어떠한 종류의 정신병상태의 치료에 아주 유용하며, 본 발명의 화합물은 넓은 투약범위를 갖는다. 즉, 투여되는 실제투약량은 사용된 각 화합물, 치료된 상태와 치료되는 포유동물의 형과 크기와 같은 이러한 인간에 달려있다. 그러나 요구되는 투약량은 통상 매일 0.1-20mg/kg 범위내에 들어가며 예를들어 성인치료에 사용되는 투약량은 0.1-10mg/kg이다.

본 발명의 화합물과 염은 통상 경구 또는 주사로 투약하며 이를 위해 통상 본화합물과 염은 제약조성물의 형태로 이용되고 이러한 조성물은 제약분야에서 잘 알려진 방법으로 제조되고 약학적으로 수용할 수 있는 담체와 결합되는 본 발명의 약학적으로 수용할 수 있는 염 또는 활성화합물을 최소한 하나를 갖는다.

본 발명의 조성물을 만드는데 있어 활성성분은 통상 담체와 혼합하거나, 또는 담체로 희석하거나, 캡슐, 향낭, 종이 또는 다른 용기의 형태로 하여 담체로 봉한다. 담체가 희석제일때는 기초제, 부형약 또는 활성성분을 위한 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질이 좋다. 적합한 담체를 몇가지 예를들면 유당, 포도당, 서당, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아라비아고무, 인산칼슘, 알지네이트, 트라가칸트고무, 젤라틴, 시럽, 메틸 셀룰로즈, 메틸과 프로필-하이드록시벤조네이트, 활석, 스테아린산마그네슘 또는 광유

이다.

본 발명의 조성물은 본 분야에서 알 수 있는 바와같이 환자에 투약한 후 활성성분의 용해를 빠르고, 지속적으로 하도록 형성되어 있다. 투약방법에 따라 전술한 조성물은 경구용으로는 정제, 캡슐 또는 현탁액으로 형성하고 비경구용으로는 주사용액으로 형성시키는 것이다.

조성물은 투약단위형태 즉 활성성분을 각기 1-200mg 통상, 5-100mg을 함유하는 투약량으로 형성시키는 것이 좋다. 본 발명을 제조 및 실시예를 들어 설명하면 다음과 같다.

융점이 나타나지 않는 경우에, 최종 생성물의 구조 제공은 통상 얽은박층 크로마토 그래피 또는 스펙트럼 데이터에 의하여 얻었다.

[제조]

α' -카르복시메틸- β' -카르복시메틸- α -에틸에틸메틸 셀파이드

J.Org.Chem. 12 13 8-154의 에틸 펜트-3-에노산염(12.6g 0.1mol)을 적가 편벌, 온도계와 콘덴샤를 장치한 100ml 삼지 플라스크에서 함께 교반한 메틸 티오글리콜레이트(10.6g, 0.1몰)와 피페리딘(0.1ml)의 용액에 적가하고 반응온도를 40-50°C로 유지한 다음, 45분 이상후 0.05ml양으로 피페리딘(0.6ml)을 첨가한다.

펜테노산염을 첨가한후 10분동안 50°C로 반응을 유지하고, 반응혼합물을 냉각시킨 다음 물로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고 여과하고 여과패드(pad)를 에테르로 세척한다. 결합된 여과물을 증발건조하면 황색 액체인 본 화합물을 얻는다.

[실시예 1]

(가) 에틸 5-에틸-2-(2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

건성 테트라하이드로푸란(150ml)의 에틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트(Ber. 99,94-10)(40g, 0.2mol)을 질소하에서 교반하여 -40°C까지 냉각시킨다. n-부틸 리튬(125ml의 헥산에서의 10.2% w/w용액, 0.2몰)을 -30°C이하의 온도로 유지하고 혼합물을 -30°C에서 15분동안이상 교반한 다음 이 용액을 역으로된 "U" 관을 통하여 15-30°C로 유지한 건성 테트라하이드로푸란(100ml)의 o-플루오로-니트로벤진(28g, 0.2몰)의 용액에 질소로 불어넣고 이 혼합물을 일야 교반한다. 생성된 잉크-정색의 용액을 부피가 세배인 빙수에 붓고, 에테르(3×500ml)로 추출하고, 물(2×500ml)로 세척건조한 다음, 증발하여 건조한다.

질은 적색 오일을 에탄올(200ml)에 용해시키고 일야 냉각시키고 결정인 본화합물을 여별하고 50°C의 진공속에서 건조시킨다.

에탄올로 재결정하면 융점 66-68°C인 순수한 생성물을 얻는다.

(나) 에틸 5-에틸-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

상기 실시예 1(가)에서 사용된 o-플루오로니트로벤진대신에 2,5-디플루오로-니트로벤젠을 사용한 것을 제외하고 유사하게 본 화합물을 제조하며 에탄올로 재결정후 융점은 90°C이다.

C₁₅H₁₅FN₂O₄S에 대한

분석계산치 C:53.24, H:4.45, N:8.28, F:5.61, S:9.47%

이 론 치 C:53.45, H:4.75, N:8.15, F:5.71, S:9.75%

실시예 1(가)에 서술한 방법을 사용하여 다음 화합물을 제조하였으며 각 경우에 실시예 1(가)의 o-니트로벤젠대신에 사용한 니트로벤젠을 표시했으며, 본 화합물의 융점과 함께 재결정용매를 괄호내에 표시했다.

(다) 에틸 2-(3,5-디플루오로-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

2,4,6-트리플루오로-니트로벤젠, 융점 74-75°C(EtOH)

(라) 에틸 5-에틸-2(5-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

2,4-디플루오로-니트로벤젠, 융점 87-88°C(EtOH)

(마) 에틸 2-(4-클로로-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

5-클로로-2-플루오로-니트로벤젠, 융점 75-76.5°C(EtOH)

(바) 에틸 2-(2,4-디니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

2,4-디니트로-플루오로벤젠, 148°C(EtOH)

(사) 에틸 2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-카르복실레이트

본 화합물은 2,5-디플루오로-니트로벤젠과 에틸 2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-카르복실레이트를 출발물질로 사용한 것외에는 실시예 1(가)의 방법을 사용하여 제조했으며, 융점 140-142°C(EtOH)

(아) 에틸 2-(4,5-디플루오로-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

2,4,5-트리플루오로-니트로벤젠, 융점 105°C(EtOH)

(자) 메틸 3-(2-니트로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트

본 화합물은 출발물질로 2-플루오로-니트로벤젠과 메틸 3-아미노티오펜-3-카르복실레이트(영국특허번호 837,086)를 사용하는 것외에는 실시예 1(가)의 방법을 사용하여 제조했으며, 융점 184°C(톨루엔/MeOH, 2:1)

(차) 메틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

본 화합물은 출발물질 2,5-디플루오로니트로 벤젠과 메틸 3-아미노티오펜-2-카르복실레이트 외에는 실시예 1(가)의 방법을 사용하여 제조했다. 융점 172-175°C(벤진) 다음 화합물도 유사하게 제조했다.

(카) 에틸-5-i-프로필-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(타) 에틸 5-n-헥실-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(파) 에틸 4-메틸-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(하) 에틸 4-메틸-5-에틸-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

[실시예 2]

(가) 에틸 5-에틸-2-(2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

o-플루오로니트로벤젠(56.4g, 0.4몰)과 에틸 2-아미노-5-에틸티오펜-3-카르복실레이트(100g, 0.5몰)을 건서 디메틸설프옥사이드(320ml)에 용해시키고, 질소하에서 용액을 교반하여 오일바스에서 가열하고 내부온도가 60°C에 도달할때 탄산칼슘(55g, 0.4몰)을 첨가하고 o-플루오로니트로벤젠이 소모되어 GLC가 나타날때까지 혼합물을 100°C에서 교반하고(6.5시간) 혼합물을 빙수에 부은 다음 농염산으로 산화시키고 염화메틸렌으로 추출한다. 결합된 추출물을 수세하고 MgSO₄로 건조하고 용매를 증발시키면 적색의 반고체를 얻는데 이를 에탄올로 재결정하면 융점이 66-68°C인 고체의 본 생성물을 얻는다. 실시예 2(가)의 방법과 비슷한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

각 경우에 제조화합물의 융점을 표시했고 괄호내에 표시했으며 실시예 2(가)의 출발물질과 다를 때 출발물질을 표시했다.

(나) 에틸 2-(4-클로로-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

5-클로로-2-플루오로-니트로벤젠, 융점 75-76°C(EtOH)

(다) 에틸 2-(2,4-디니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

2,4-디니트로-플루오로벤젠, 융점 146-148°C(EtOH)

(라) 에틸 5-에틸-2-(2-니트로-4-트리플루오로메틸아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

4-플루오로-3-니트로벤조트리플루오라이드, 융점 102°C(EtOH)

(마) 에틸 5-에틸-2-(5-메틸-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

3-플루오로-4-니트로톨루엔, 융점 55-57°C(EtOH)

(바) 에틸 2-(4-디플루오로메틸-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

5-디플루오로메틸-2-플루오로-니트로벤젠, 융점 80-90°C(EtOH)

(사) 메틸-2-(4-N,N-디메틸설폰아미도-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

5-N,N-디메틸설폰아미도-2-플루오로-니트로벤젠과 메틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트, 융점 166-168°C(EtOH)

(아) 메틸 5-에틸-2-(4-메톡시-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

2-플루오로-5-메톡시-니트로벤젠과 메틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트, 융점 125-127°C(EtOH)

(자) 에틸 2-(4-플루오로-2-니트로 아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

2,5-디플루오로-니트로벤젠과 에틸 2-아미노-티오펜-3-카르복실레이트, 융점 125°C(EtOH)

(차) 에틸 5-에틸-2-(4-메틸티오-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

4-플루오로-3-니트로-티오아니솔과 에틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(카) 에틸 2-(2-클로로-6-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

에틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트와 3-클로로-2-플루오로니트로벤젠, 융점 67-70°C(EtOH)

(타) 에틸 5-에틸-2(2-트리플루오로메틸-6-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

에틸 2-아미노-5-에틸티오펜-3-카르복실레이트와 2-플루오로-3-트리플루오로메틸니트로벤젠, 융점 72-73°C(EtOH)

(파) 메틸 3-(4-클로로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

5-클로로-2-플루오로-니트로벤젠과 메틸 3-아미노-티오펜-2-카르복실레이트, 융점 207-208°C(EtOAc/헥

산)

(하) 메틸 5-에틸-2-(2-니트로-4-플루오로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

메틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트와 2,5-디플루오로-니트로벤젠, 융점 149-151°C (EtOH)

(가) 메틸 2-(4-브로모-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

메틸 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트와 5-브로모-2-플루오로니트로벤젠, 융점 76-78°C (EtOH)

(나) 메틸 2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-5-페닐-티오펜-3-카르복실레이트

메틸 2-아미노-5-페닐-티오펜-3-카르복실레이트와 2,5-디플루오로-니트로벤젠, 융점 150°C (EtOH)

(다) 5-에틸-2-(2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실산

메틸 5-에틸-2-(2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트(6.0g)을 에탄올(50ml)과 물(50ml)에 용해시키고 교반하면서 60°C로 가열한 후 수산화나트륨(5N, 50ml)을 첨가한 다음 온도를 16시간동안 유지하고 반응혼합물을 냉각시키고 물(500ml)로 희석하고 고체분생성물을 여별한다. 융점 189-191°C (EtOH)

(라) 5-에틸-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실산

본 화합물은 반응온도를 25°C로 사용하는 것을 제외하고 메틸 5-에틸-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트로 제조한다.

(마) 메틸 5-에틸-3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트

[실시에 3]

(가) 메틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-4-카르복실레이트

3-카르복시메틸-4-아미노 티오펜염화수소 J.A.C.S. 68 2232(1946)(48.5g, 0.25몰)을 최소의 물에 용해시키고 중탄산나트륨 포화용액과 에테르의 존재하에서 혼든다.

에테르추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 오일로 증발시키고, 디메틸포름아미드(DMF), 2-메톡시에탄올 또는 디메틸설프옥사이드(DMSO)(무수물)에 용해시킨다.

질소하의 100°C에서 교반한 이 용액에 2,5-디플루오로니트로벤젠(40g, 0.25몰)과 트리에틸아민(35ml)을 첨가하고 반응을 이들 조건에서 한시간동안 유지하고 트리에틸아민(35ml)을 더 첨가한다. 질소하에서 교반과 함께 가열하면서 40시간동안 더 반응시킨다.

냉각시킨 혼합물을 초산에틸의 존재하에서 교반하면서 포화된 소금물($1\frac{1}{2}$)에 붓고, 두상의 혼합물을 여과한다. 유기상을 제거하고 소금물로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 증발시키면 갈색 껌(gum)으로 된다. 이 껌을 소량의 초산에틸에 용해시키고 소결 편필에 함유된 "프로리실" (Florisil 상표명)의 패드로 진공 여과하고 모든 생성물이 제거될때까지 패드를 초산에틸로 세척하고 여과물을 부풀게하여 오일로 증발시키고 냉 에탄올(250ml)에 용해시키고 24시간동안 0°C에서 방치한다. 갈색 타르의 흔적을 조금씩 갖는 적-옐로우색의 결정성 생성물을 얻는데, 이 흔적은 약간의 초산에틸을 첨가하고 분쇄하므로써 제거할 수 있다. 이렇게 얻은 결정을 여과하고, 에탄올, 40-60°C의 휘발유로 세척한 다음 진공에서 건조하면 융점 164°C이고 고체생성물인 본 화합물을 얻는다.

(나) 메틸 3-(2-니트로-4-트리플루오로메틸아닐리노)-티오펜-4-카르복실레이트

본 화합물은 상기 실시에 3(가)에 서술된 방법을 사용하여 유사하게 제조했다. 융점 175°C (EtOH)

(다) 2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-니트릴

건성 DMSO(20ml)에서의 2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-니트릴(3.6g, 0.02몰)과 2,5-디플루오로니트로벤조(3.2g, 0.02몰)을 교반하고 오일바스상에서 가열한다.

내부온도가 60°C에 도달할때, 탄산칼륨(2.76g, 0.02몰)을 첨가한 다음 혼합물을 5시간동안 100°C에서 교반한다. 반응혼합물을 빙수에 붓고 산성화하고 염화메틸렌으로 추출하고 결합된 추출물을 수세하고 MgSO₄ 건조하고 용매를 진공에서 제거한다. 융점 137-139°C (EtOH)

같은 방법으로 2-아미노-5-에틸-티오펜-3-니트릴을 사용하여 다음 화합물을 제조한다.

(라) 5-에틸-2-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-니트릴

(마) 5-에틸-2-(4-메톡시-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-니트릴

(바) 5-에틸-2-(4-메틸티오-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-니트릴

(사) 5-에틸-2-(2-니트로-4-트리플루오로메틸아닐리노)-티오펜-3-니트릴

[실시에 4]

(가) 3-(4-클로로-2-니트로아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-니트릴

딘과 스타크(Dean and Stark)장치의 플라스크(500ml)내에서 톨루엔(200ml)을 역류시키면 3-시아노테트라하이드로티오펜-4-온(독일특허출원번호66,04742)(38.1g, 0.25몰)과 4-클로로-2-니트로아닐린(51.8g, 0.28몰)을 용해시켰다.

붕소 트리플루오라이드 에테레이트 몇방울을 적가하고 4시간동안 환류하여 반응시키고 형성된 물을 제거한다. 반응혼합물을 냉각될때까지 방치한 후 침적 갈색고체를 여별한다.

탈색제로 활성탄을 사용하여 고체를 무수메탄올로 재결정하여 오렌지색의 고체결정을 얻고 이를 여과하고 메탄올로 세척한후 진공하에서 50°C 건조시키면 본 화합물인 건조된 고체를 얻는데 이는 융점이 154-155°C이다.

(나) 3-(4-메틸티오-2-니트로아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-니트릴

실시에 4(가)의 방법과 유사한 방법으로 본 화합물을 얻는다. 융점 141-142°C (EtOH)

(다) 4-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-2-에틸-2,5-디하이드로티오펜-3-니트릴

[실시에 5]

(가) 3-(4-클로로-2-니트로아닐리노)-티오펜-4-니트릴

크실렌(500ml)에 용해시킨 3-(4-클로로-2-니트로아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-니트릴(14.09g, 0.05몰)을 더운 크실렌(100ml)의 클로란일용액에 첨가하고 혼합물을 두시간동안 역류시킨다.

냉각후 크실렌을 진공하에서 증발 제거하면 적색-갈색의 고체가 남는데 이를 메탄올로 분쇄하면 붉은 벽돌색의 고체를 얻는다.

고체를 더운 메탄올로 재결정하면 적색결정을 얻는데 이를 여별하여 메탄올로 세척하고 진공하에서 50°C로 건조시키면 본 화합물을 얻는데 이의 융점은 214°C이다.

(나) 3-(4-메틸티오-2-니트로아닐리노)-티오펜-4-니트릴을 같은 방법으로 제조한다. 융점 167-169°C (EtOH)

(다) 4-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-2-에틸-티오펜-3-니트릴

[실시에 6]

(가) 에틸-2-(2-아미노아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

메탄올(150ml)의 에틸 5-에틸-2-(2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트(20.7g)을 60psi로 목탄(2.0g)상의 10% 팔라듐으로 촉매적으로 환원시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고 진공에서 용매를 증류하여 제거하면 본 화합물을 얻는데 융점은 50-52°C이다(핵산).

다음 화합물도 같은 방법으로 제조된다.

(나) 에틸 2-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트, 융점 82-84°C (핵산)

(다) 에틸 2-(2-아미노-3,5-디플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트 융점 106°C (EtOH)

(라) 에틸 2-(2-아미노-5-플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트 융점 100-101°C (EtOH)

(마) 에틸 2-(2-아미노-4-클로로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트 융점 119-121°C (EtOH)

(바) 에틸 2-(2,4-디아미노아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트 융점 152-5°C (핵산)

(사) 에틸 2-(2-아미노-4-트리플루오로메틸아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(아) 에틸 2-(2-아미노-5-메틸아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(자) 에틸 2-(4-디플루오로메틸-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(차) 메틸 2-(2-아미노-4-N' N-디메틸설포아미도아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(카) 메틸 2-(2-아미노-4-메톡시아닐리노)-5-에틸-티오펜-5-카르복실레이트

(타) 에틸 2-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-4,5,6,7-테트라하이드로벤젠[b]티오펜-3-카르복실레이트

(파) 에틸 2-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(하) 에틸 2-(2-아미노-4-메틸티오아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(가) 메틸 3-(2-아미노아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트 융점 102°C

본 화합물은 메틸 3-(2-니트로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트를 환원시켜 제조한다.

(나) 메틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트

본 화합물은 메틸 3-(4-플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트를 환원시켜 제조한다.

(다) 메틸 3-(2-아미노-4-클로로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트

(라) 메틸 2-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트 융점 116-118°C

(마) 에틸 5-i-프로필-2-(4-플루오로-2-아미노아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(바) 에틸 5-n-헥실-2-(4-플루오로-2-아미노아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(사) 에틸 4-메틸-2-(4-플루오로-2-아미노아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(야) 에틸 4-메틸-5-에틸-2-(4-플루오로-2-아미노아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트

(자) 2-(2-아미노아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실산

에탄올(150ml)의 5-에틸-2-(2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실산(8.0g, 0.027몰)을 60psi로 목탄상의 10% 팔라듐으로 촉매적으로 환원시키고 촉매를 여과하여 제거하고 용매를 진공에서 증류하여 제거하면 본 화합물을 얻는다.

(차) 메틸 5-에틸-3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트

[실시예 7]

메틸 2-(2-아미노-4-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

6N 암모니아(25ml)와 에탄올(10ml)에서의 메틸-2-(2,4-디니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트(0.5)를 환류온도에서 교반하고 황화수소가스를 2시간동안 통과시킨다.

반응혼합물을 실온까지 냉각시키면 황색침전물을 얻는데 이를 여별하고 수세하고 진공에서 건조하면 본 화합물을 얻는다. 융점 174-176°C(EtOH)

[실시예 8]

메틸 2-(2-아미노-4-브로모아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

메틸 2-(4-브로모-2-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트(0.4g, 0.001몰)을 아연 분말(0.4g)과 물(10ml)에서의 염화암모늄(0.4g)에 첨가하고 24시간동안 50°C에서 교반하고, 반응혼합물을 여과하고 재생된 고체를 물과 초산에틸로 계속적으로 세척하고, 유기상을 분리하고 수세하여 $MgSO_4$ 로 건조하고 진공에서 증발하면 본 화합물을 얻는다.

[실시예 9]

(가) 메틸 3-(2-아미노아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-카르복실레이트

3-카르복실메틸테트라하이드로티오펜-4-온(48.06g, 0.3몰)과 *o*-페닐렌디아민(32.4g, 0.3몰)을 끓는 에탄올(500ml)에 용해시키고 이에 초산 몇방울을 적가한다. 용액을 환류하여 4시간동안 질소압하에 가열한 다음 냉각될 때까지 방치한다. 이렇게 얻은 결정물질을 여별하고 에탄올로 세척하고 진공하에 건조시킨다.

생성물을 탈색제로 활성탄을 사용하여 무수 에탄올로 재결정하면 황색용액을 얻는데 이로부터 백색침상 결정을 얻으며 백색결정고체를 여별하고 에탄올로 세척하고 진공하에서 건조시키면 융점이 101°C인 본 화합물을 얻는다.

(나) 메틸 3-(2-아미노-4,5-디클로로 아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-3-카르복살레이트

본 화합물은 실시예 9(가)와 유사한 방법으로 제조하며 융점은 162°C이다.

[실시예 10]

(가) 3-(2-아미노 아닐리노)티오펜-4-카르복실레이트

메틸 3-(2-아미노아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-카르복실레이트(25.03g, 0.1몰)과 클로란일(24.6g, 0.1몰)을 크실렌(900ml)에서 2시간동안 함께 환류시킨 다음 용매를 진공하에서 증발하여 제거하면 질은 갈색 고체가 남는데 이를 초산에틸과 분쇄하면 엷은 갈색 고체를 얻는다. 이를 여과하고 초산에틸로 세척하고 진공하에서 건조하면 융점이 120-122°C인 본 화합물을 얻는다. 비슷한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

(나) 메틸 3-(2-아미노-4,5-디클로로 아닐리노)-티오펜-4-카르복실레이트 융점: 162-163°C

[실시예 11]

메틸 3-(2-아미노 아닐리노)-티오펜-4-카르복실레이트

메틸 3-(2-아미노 아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-카르복실레이트(2.5g, 0.001몰)를 싸이클로헥산(노르보르나디엔 또는 노르브르닐렌)(500ml)에서 목탄촉매(5% 200mg)상의 팔라듐을 함유한 플라스크에 첨가하고, 반응물을 4시간동안 교반하면서 환류하에 가열하고 반응은 엷은 층 크로마토그래피(T.L.C)에 따른다.

반응혼합물을 냉각시킨다음 용매를 진공하에 증발제거하면 질은 갈색오일이 남는데 이를 "Florisil" 컬럼과 클로로포름을 사용하여 컬럼크로마토그래피하면 융점이 120-122°C인 오렌지색의 고체의 본 화합물을 얻는다.

[실시예 12]

(가) 3-(2-아미노-5-트리플루오로 메틸 아닐리노)-2,5-디하이드로-티오펜-4-니트릴

4-트리오로 메틸-3-S-페닐렌디아민(24g, 0.136몰)-3-케토-4-니트릴-2,5-디하이드로티오펜(17.3g, 0.136몰)을 200ml의 따뜻한 에탄올에 용해시키고, 초산(3ml)을 첨가하고, 용액을 24시간동안 환류하에 가열한 다음 냉각될 때까지 방치한다.

여기서 얻은 백색고체를 여별하고 여과물을 증발하여 얻는 고체를 작은 크기로 결합시키면 본 화합물을 얻는데 융점은 189°C이다. 비슷한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

(나) 3-(2-아미노-5-클로로 아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-니트릴 융점: 164-165°C

(다) 3-(2-아미노 아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-니트릴

3-케토-4-시아노테트라하이드로티오펜(80g, 0.629몰)과 *o*-페닐렌디아민(68g, 0.629몰)을 1.5리터의 공업용 메틸알콜에서 가열하여 용해시킨다. 이 용액에 빙초산(3ml)을 첨가한 다음 용액을 환류하에 24시간 동안 기계적으로 교반하면서 가열한다.

다음 용액을 냉각하고 여과하면 융점이 163°C인 고체의 본 생성물을 얻는다.

[실시예 13]

(가) 10-아미노-7-클로로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀

3-(4-클로로-2-니트로 아닐리노)-티오펜-4-니트릴(17.18g, 0.06몰)을 파르(parr) 수소첨가기에서 팔라듐/목탄촉매(3.5g, 10%)를 사용하여 에탄올(300ml)과 초산에틸(100ml)에서 수소첨가하면 3-(4-클로로-2-아미노 아닐리노)-티오펜-4-니트릴을 얻는다.

두 시간후 반응을 완료하고 촉매를 여별하고 용액을 증발시켜서 진공하에 건조시킨다. 이렇게 얻은 염은 갈색의 고체를 삼지플라스크(500ml)의 무수에탄올(100ml)에 재용해시키고 농염사(12ml)을 교반한 용액에 조심스럽게 적가한 다음 알콜용액을 약 24시간동안 환류시키고, 수산화나트륨용액(10%, 60ml)을 용액이 약 염기를 띠때까지 적가하여 용액을 냉각시킨다.

첨가하는 동안 본 화합물의 침전물이 형성되는데 이를 여별하면 옅은 황색/갈색고체를 얻으며 이를 수세하고 진공하에서 50°C로 건조한다. 융점:239-240°C

비슷한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

(나) 10-아미노-7-메틸티오-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀 융점:195-7°C

(다) 12-아미노-9-플루오로-6H-1,2,3,4-테트라 하이드로 벤조 티오[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀

(라) 10-아미노-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀

(마) 10-아미노-2-에틸-7-메톡시-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀

(바) 10-아미노-2-에틸-7-메틸티오-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀

(사) 10-아미노-2-에틸-7-트리플루오로메틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀

(아) 10-아미노-1-에틸-7-플루오로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀

[실시예 14]

(가) 10-아미노-4H-2,5-디하이드로티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀 염화수소

3-(2-아미노아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-니트릴(84.5g, 0.39몰)을 더운 공업용 메틸알콜(1.5리터)에서 기계적으로 교반하면서 현탁시킨다.

농염산(57ml, 0.66몰)을 적가하고 용액을 1시간동안 환류온도에서 교반시킨 다음 냉각시키고 이렇게 얻은 고체를 여과하고 소량의 공업용 메틸알콜, 휘발유(40-60°C)로 세척하고 진공하에 50°C로 건조한다.

여기서 얻은 본 화합물은 292°C의 융점을 갖는다(분해).

(나) 10-아미노-4H-2,5-디하이드로티오네[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀

상기 (가)의 염화수소(54.5g)을 1리터의 클로로포름에서 기계적으로 교반하여 현탁시키고, 500ml의 10%w/w수산화나트륨을 적가하고 현탁액을 2시간동안 교반하면 백색고체인 본 화합물을 얻는다. 이를 여과하고, 물, 에탄올, 에테르로 세척하고 진공하에 건조하면 유리염기를 얻는다. 융점:240-250°C(분해)

(다) 9,10-디하이드로-4H-2,5-디하이드로-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀-10-온

건성 DMSO(2ml)의 메틸 3-(2-아미노 아닐리노)-2,5-디하이드로티오펜-4-카르복실레이트(0.5g, 0.002몰)을 90°C에서 질소하에 건성 DMSO의 50% w/w수산화나트륨/오일 현탁액(300ml)용액에 첨가하고, 비등이 끝날때 용액을 2시간동안 교반하고 300ml의 얼음/소금물에 부은다음 용액을 초산에틸로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘으로 건조하고 여과하고 작은 크기로 증발시킨다.

현탁액에 에테르를 첨가하고 이것을 여과한다. 여과물을 증발하여 건조하고 클로로포름과 분쇄하면 황색 고체인 본 화합물이 생성된다. 융점:210°C(분해)

[실시예 15]

(가) 10-아미노-4H-2,5-디하이드로티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

3-시아노테트라하이드로티오펜-4-온(80g, 0.629몰)과 *o*-페닐렌디아민(68g, 0.629몰)을 1.5리터의 공업용 메틸알콜에서 환류하에 교반하면서 가열하여 용해시킨다음 초산(3ml)을 첨가하고 혼합물을 환류한다다음에 5시간동안 교반하면서 가열하고, 용액을 냉각시키고 교반하면서 농염산을 조심스럽게 첨가한다.

용액을 환류하에 한시간동안 가열한 다음 염화수소용액을 냉각하고 교반하고 이에 10%w/w수산화나트륨(50ml)을 40°C 이하의 온도를 유지하면서 적가한다. 용액을 한시간동안 교반한 다음 고체를 여별하고 물, 에탄올, 아세톤, 에테르로 세척하고 진공하에 건조하면 본 화합물을 얻는데 이는 융점 230-240°C을 갖는다(분해).

(나) 10-아미노-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

10-아미노-4H-2,5-디하이드로티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀(43g, 0.198몰)을 끓는 크실렌(1리터)에서 기계적으로 교반하면서 현탁시키고 이에 클로란일(49g)을 첨가하고, 현탁액을 환류온도에서 2-6시간동안 교반한 다음 실온에서 일야 정치한다.

현탁액을 여과한 다음 고체를 무색이 될 때까지 크실렌으로 세척하고 이를 여과기상에서 건조한다. 이걸 게하여 얻는 건조된 흑색고체를 더운물(200ml)에 현탁시키고 5N 염산(36ml)을 첨가하면 10시간동안 끓여 서 적색용액이 형성된다. 용액을 여과한 다음 잔재 파르를 물(200ml)에서의 다른 5M HCl(36ml)로 추출하고 재여과한다. 수집된 더운 여과물을 온도 40℃를 초과하지 않는 속도로 물(100ml)에서의 수산화나트륨(14.4g, 0.36몰) 냉수 용액에 적가하고 용액을 1시간동안 교반하고, 여과하고 고체를 물로 세척하고 진공하에 50℃로 건조시킨다. 여기서 얻은 건조된 본 화합물은 융점 190℃를 갖는다(분해).

[실시예 16]

(가) 10-아미노-6-트리플루오로메틸-4H-2,5-디하이드로티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

3-(2-아미노-5-트리플루오로메틸아닐리노)-4-시아노-2,5-디하이드로티오펜(10.5g, 0.0368몰)을 가열하여 공업용 메틸알콜(100ml)에 용해시키고 이 교반된 용액에 농염산용액(3.2g, 0.0368몰)을 조심스럽게 첨가하고 형성된 적색용액을 환류하에 가열하고, 냉각시키고 교반한 용액에 물(100ml)의 수산화나트륨(1.6g) 용액을 온도 40℃ 이하를 유지하면서 적가한다. 여기서 형성된 담황색의 아미딘을 여별하고 물, 에탄올, 40-60℃ 휘발유로 세척한 다음 진공하에서 50℃로 건조한다.

여과물을 과량의 물과 희석하고 이렇게 형성된 고체를 여별하고 건조한다. 여기서 생성된 본 화합물은 융점 200-210℃를 갖는다(분해).

다음 화합물도 유사한 방법으로 제조한다.

(나) 10-아미노-6-클로로-4H-2,5-디하이드로티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

[실시예 17]

실시예 16(가)와 (나)의 생성물을 실시예 15(나)의 방법을 사용하여 다음 화합물로 방향족화한다:

(가) 10-아미노-6-트리플루오로메틸-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀 융점: 178℃(분해)

(나) 10-아미노-6-Ζ로로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀

[실시예 18]

(가) 9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

건성 디메틸설프옥사이드(100ml)에서 수산화나트륨을 70℃에서 교반하면서 가스발생이 끝날때까지 나트륨메틸 설프닐 카르바이온을 발생시키고, 건성 디메틸설프옥사이드(50ml)의 에틸 2-(2-아미노아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실 레이트(14.5g, 0.05몰)를 첨가하고 15분동안 교반한다.

혼합물을 빙수(600ml)에 붓고 50분동안 교반한다. 고체를 여별하고 물로 잘 세척하고, 건조하고 4염화탄소로 세척하고 60℃의 진공에서 건조한다.

건조된 생성물인 본 화합물은 융점 218-220℃를 갖는다(CHCl₃).

(나) 2-에틸-7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

비슷한 방법으로 융점이 210-212℃인 본 화합물을 에틸 2-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실 레이트로부터 제조하며 본 화합물을 에탄올로 재결정한다. 또한 실시예 18(가)의 방법을 사용하여 다음 화합물을 제조하며 각기 주생성물의 티오펜출발물질, 융점, 재결정용매를 표시했다.

(다) 6,8-디플루오로-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

에틸 2-(2-아미노-3,5-디플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

융점: 230-232℃(CHCl₃)

(라) 9,10-디하이드로-2-에틸-6-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

에틸 2-(2-아미노-4-클로로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

융점: 216-218℃(EtOAc)

(바) 7-아미노-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

에틸 2-(2,4-디아미노아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

융점: 230℃(분해)(CHCl₃/MeOH)

(사) 9,10-디하이드로-2-에틸-6-메틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

2-(2-아미노-5-메틸아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트, 융점: 205-207℃(EtOAc)

(아) 9,10-디하이드로-7-N,N-디메틸설프아미도-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온

2-(2-아미노-5-메틸아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트, 융점: 205-207℃(EtOAc)

(아) 9, 10-디하이드로-7-N,N-디메틸설폰아미도-2-에틸-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온
메틸 2-(2-아미노-4-N,N-디메틸설폰아미도아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

용점: 258-260°C (EtOAc)

(자) 9, 10-디하이드로-2-에틸-7-니트로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

에틸 2-(2-아미노-4-니트로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

용점 264-266°C (EtOAc)

(차) 9, 10-디하이드로-7-플루오로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

에틸 2-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트, 용점: 235-240°C (CCl₄/헥산)

(카) 9-플루오로-6H-1,2,3,4,11,12-헥사하이드로벤조 티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-12-온

에틸 2-(2-아미노-4-플루오로 아닐리노)4,5,6,7-테트라하이드로벤조 [b] 티오펜-3-카르복실레이트

용점: 238°C (EtOAc)

(타) 9, 10-디하이드로-2-에틸-7-트리플루오로메틸-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

에틸 2-(2-아미노-4-트리플루오로아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(파) 9, 10-디하이드로-2-에틸-7-메톡시-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(하) 9, 10-디하이드로-2-에틸-7-메틸티오-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

에틸 2-(2-아미노-4-메틸티오아닐리노)-5-에틸-티오펜-3-카르복실레이트

(가) 6,7-디플루오로-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

에틸 5-에틸-2-(4,5-디플루오로-2-니트로아닐리노)-티오펜-3-카르복실레이트, 용점: 290°C

(냐) 9, 10-디하이드로-7-플루오로-2-페닐-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

용점: 250-252°C (분해) (EtOAc)

(다) 9, 10-디하이드로-7-플루오로-2-메틸-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

용점 250-252°C (EtOAc)

(랴) 9, 10-디하이드로-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(마) 9, 10-디하이드로-7-플루오로-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

메틸 3-(2-아미노-4-플루오로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트, 용점: 225-230°C (EtOAc)

(바) 7-클로로-9, 10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

메틸 3-(2-아미노-4-클로로아닐리노)-티오펜-2-카르복실레이트, 용점: 255-156°C (EtOAc)

(샤) 9, 10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온 용점 233-234°C

(야) 9, 10-디하이드로-7-플루오로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온 용점 238°C (분해)

(자) 6,7-디클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온 용점 284-287°C

(차) 2-i-프로필-7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(카) 2-n-헥실-7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(타) 1-메틸-7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(파) 1-메틸-2-에틸-7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(하) 2-에틸-7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(거) 2-에틸-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

5-에틸-2-(2-아미노아닐리노)-티오펜-3-카르복실산을 테트라하이드로푸란(수소화알루미늄 리튬으로 증류된 것)에 용해시키고 고체 디싸이클로헥실 카르보디이미드(5.7g, 0.027몰)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 질소기압하에 교반한 다음, 형성된 용액을 여과하고 증발하여 건조시킨다. 잔사를 사염화탄소와 끓이고 결정하면 본 화합물을 얻는다. 용점 218-220°C (CHCl₃).

[실시예 19]

(가) 7-클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

10-아미노-7-클로로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀(4g, 0.15몰)을 소량의 물(100ml)에 용해시키고 이에 물(200ml)의 탄산칼륨을 첨가한다. 무수에탄올(40ml)을 첨가하여 아미딘을 재용해시킨 다음 반응 혼합물을 17시간 동안 천천히 환류시키고 마지막 시간에 에탄올을 서서히 증류하여 제거한다.

반응혼합물을 냉각시킨 다음 농염산을 용액이 약산성을 띠 때까지 초산에틸의 존재하에 용액에 적가한다.

수성상을 초산에틸로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 부풀은 추출물을 증발하여 진공하에 건조시키면 얇은 갈색고체인 분화합물을 얻는다.

고체를 에테르와 분쇄하고 여과하여 진공하에서 $50^\circ C$ 로 건조하면 황색고체를 얻는다. 융점 $212-213^\circ C$ 실시예 19(가)의 가수분해과정을 이용하여 다음과 같은 다른 아미드를 얻는다.

(나) 9,10-디하이드로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온 융점 $234^\circ C$ (분해)

(다) 9,10-디하이드로-7-메틸티오-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

(라) 9,10-디하이드로-6-트리플루오로메틸-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온 융점 $213^\circ C$

(마) 9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온 융점 $211^\circ C$

(바) 9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

(사) 9,10-디하이드로-2-에틸-7-메틸티오-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

(아) 9,10-디하이드로-2-에틸-7-트리플루오로메틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

(자) 9-플루오로-6H-1,2,3,4,11,12-헥사하이드로벤조 티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

(차) 9,10-디하이드로-2-에틸-6-트리플루오로메틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

(카) 1-에틸-7-플루오로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

[실시예 20]

9,10-디하이드로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

9,10-디하이드로-4H-2,5-디하이드로티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(0.33g)을 목탄상의 팔라듐 촉매(0.1g 5%)의 존재하에 환류온도에서 사이클로헥산(노르보르나 디엔 또는 노르보르닐렌)에서 교반한다. 반응은 T.C.L 측정에 따른다.

반응혼합물을 냉각시킨 다음 용매를 진공하에서 증발제거하면 짙은 갈색고체가 남는데 이를 "Florisil" 컬럼과 클로포름에서의 5% 메탄올을 사용하여 컬럼크로마토그래피하면 얇은 황색고체인 본 화합물을 얻는다. 융점: $230-232^\circ C$

[실시예 21]

7-N-아실아미노-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

7-아미노-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(100ml)을 염화메틸렌(5ml)과 트리에틸아민(0.1ml)에 현탁시키고, 무수초산(0.1ml)을 첨가하고 반응혼합물을 18시간동안 교반한다.

침전물을 여벌하고, 수세하고 $60^\circ C$ 의 진공에서 건조하면, 융점 $264^\circ C$ 의 고체인 본 화합물을 얻는다.

[실시예 22]

3-클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

더운 디클로로메탄의 4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(4.32g, 0.02몰)을 과산화벤조일의 존재하에서 N-클로로석신아미드(3.0g, 0.025몰)과 교반하면서 반응시키고, 1시간 동안 환류시킨 후 더운 용액을 여과한다. 청색잔사를 하는 3배의 더운 에틸알칼로 세척하여 디클로로메탄 여과물과 결합하여 부풀게 하는 증발시켜 갈색고체로 만든다.

벤젠으로 속스헤트(Soxhlet) 방법으로 추출한 다음 용액으로 세척하고, 건조하고 증발시키면 담황색고체인 융점 $229^\circ C$ 인 본 화합물을 얻는다.

[실시예 23]

1-아세틸-9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

염화아세틸(3ml)에서의 9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀의 교반된 용액에 염화제2석을 2방울 교반하면서 첨가하고, 반응물에 벤젠(5ml)으로 희석하고, 실온에서 18시간 동안 교반하고, 반응혼합물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하고, 클로로포름 추출물을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고 진공에서 증발시키면 융점 $215-218^\circ C$ 인 고체의 본 생성물을 얻는다(MeOH/헥산).

[실시예 24]

(가) 9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-티온

9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(20g, 0.076몰)을 건성피리딘(400ml)에 용해시킨 5황화인의 교반된 용액에 첨가하고, 용액을 1.5시간 동안 천천히 환류하여 교반시키고, 냉수에 붓고 1시간 동안 교반하고, 냉수로 세척하고 건조한다. 물로 재결정하면 융점이 $203-206^\circ C$ 인 청동색판상의 본 화합물을 얻는다.

(나) 9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-티온

본 화합물은 실시예 24(가)의 방법을 사용하여 출발물질로 9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온으로 제조한다. 융점: $233-236^\circ C$ (EtOH-H₂O)

비슷한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:

(다) 9,10-디하이드로-2-에틸-7-니트로4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-티온

(라) 9,10-디하이드로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-10-티온, 융점 221°C

실시에 18의 다른 아미드는 실시에 24(가)의 방법을 사용하여 이들의 티오아미드 유도체로 변환시킬 수 있으며 각기 최종 생성물의 동일성확인은 T.L.C 방법과 미량분석증거에 의하여야 한다.

[실시에 25]

(가) 2-에틸-6-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

9,10-디하이드로-2-에틸-6-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(0.5g), 산염화인(4ml)과 N,N-디메틸아닐린(0.15ml)을 3시간 동안 환류시킨다.

반응혼합물을 진공에서 증발시키고 잔사를 크실렌과 두번 더 증발시킨다.

조염화아미드를 무수디옥산(1ml)에 용해시키고 N-메틸 피페라진(3ml)을 첨가한다. 반응물을 4시간 동안 환류시킨 다음 증발하여 진공에서 건조시킨다. 잔사를 암모니아수용액과 에테르로 분리하고, 에테르상을 N, HCl로 추출한다. 생성물을 0.88의 암모니아를 첨가하여 침전시키고 에테르로 추출하고, 수세하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 증발시킨다. 융점 175-177°C(EtOAc/헥산)

(나) 2-에틸-7-플루오로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(2.4g, 0.01몰)을 N-메틸 피페라진(10ml)에 현탁시키고, 건성 아니솔(5ml)의 4염화티타늄(1.2g, 0.011몰)을 첨가하고 혼합물을 교반하고 2시간 동안 120°C에서 가열한다. 반응물을 빙수에 붓고 햇빛이 도는 백색침전물이 형성될 때까지 흔든다.

현탁액을 황색이 더 이상 제거되지 않을 때까지 염화메틸로 추출하고 결합된 추출물을 수세하고, MgSO₄로 건조하고 진공에서 증발하면 황색고체의 본 화합물을 얻는다. 이 고체를 에테르와 분쇄하고, 여과하고 헥산으로 재결정한다. 융점 195-197°C

다음 유리염기를 이의 말레인산염으로 변환시킨다. 융점 186-188°C(에탄올/에테르)

(나) 2-에틸-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

본 화합물은 실시에 26(가)의 방법과 유사한 방법으로 9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온으로 제조한다. 융점 161-163°C(헥산)

C₁₈H₂₁FN₄S 분석계산치 C:62.76, H:6.14, N:16.26, F:5.51, S:9.30%

이 론 치 C:62.99, H:5.87, N:16.06, F:4.16, S:6.93%

유리염기는 이의 말레인산염으로 변환시킨다. 융점 125-127°C(에탄올-에테르)

C₂₂H₂₅FN₄O₄S 분석계산치 C:57.37, H:5.47, N:12.16, F:4.12, S:6.96%

이 론 치 C:57.53, H:5.54, N:11.99, F:4.16, S:6.93%

실시에 26(가)의 방법을 사용하여 다음 벤조디아제핀들을 제조하여 주화합물 밑에 표시된 물질을 아미드 중간생성물이고 융점은 주생성물의 융점이며 재결정용매는 괄호안에 표시했다.

(다) 2-에틸-6-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

9,10-디하이드로-2-에틸-6-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온

융점 206-208°C(헥산):말레인산염, 융점 125-127°C(EtOH/Et₂O)

(라) 6,8-디플루오로-2-에틸-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

6,8-디플루오로-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온, 융점 24-246°C(CCl₄/헥산):말레인산염, 융점 122-4°C(EtOH/Et₂O)

(마) 7-클로로-2-에틸-10(4-1-메틸피페라진일)-4-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

7-클로로-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온, 융점 235-240°C:말레인산염, 융점 119-121°C(EtOH/Et₂O)

(바) 2-에틸-6-메틸-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

9,10-디하이드로-2-에틸-6-메틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온, 융점 177-179°C(CH₂Cl/헥산)

(사) 7-N,N-디메틸설포아미도-2-에틸-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b][1,5]벤조디아제핀

9,10-디하이드로-7-N,N-디메틸설포아미도-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10온, 융점 225-227°C(EtOAc/헥산)

(아) 7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

9, 10-디하이드로-7-플루오로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온, 융점 228-230°C (CH₂Cl/헥산)

(자) 9-플루오로-12-(4-메틸-1-피페라진일)-6H-1,2,3,4-테트라하이드로벤젠티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

9-플루오로-6H-1,2,3,4,11,12-헥사하이드로벤조티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-12온, 융점 196-199°C (CH₂Cl₂/헥산)

(차) 7-플루오로-2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

7-플루오로-2-메틸-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10온, 융점 160-165°C (분해)(EtOAc/헥산)

(카) 7-플루오로-2-페닐-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀, 디하이드로클로라이드

상기에 확인한 염화물의 유리여기는 7-플루오로-2-메틸-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온을 사용하여 제조한다. 이것을 디하이드로클로라이드로 변환시킨다.

융점 235-240°C (분해)(EtOH/헥산)

(타) 7-트리플루오로메틸-2-에틸-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

7-트리플루오로메틸-2-에틸-9,10-디하이드로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(파) 10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀

9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온, 융점:202-206°C (CCl₄)

(하) 7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

7-플루오로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온, 융점:206-208°C

(가) 7-클로로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀

7-클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온, 융점:225-226°C (CHCl₃).

(냐) 7-클로로-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

7-클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

7-클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융점:169-170°C

(다) 7-메틸티오-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

(랴) 10-(4-메틸-1-피페라진일)-7-트리플루오로메틸-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

6-트리플루오로메틸-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온 융점:202°C (CCl₄/40-60°C 휘발유)

(마) 3-클로로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

3-클로로-9,10-디하이드로-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀-10-온

(바) 10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점:200-201°C

(사) 7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융점:190.5-191.5°C

(아) 6,7-디클로로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융점:200-202°C

(자) 2-i-프로필-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

(차) 2-n-헥실-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

(타) 1-메틸-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

(파) 1-메틸-2-에틸-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

(하) 6,7-디플루오로-2-에틸-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점:172°C (CCl₄/헥산)

(거) 7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-1-에틸-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

(너) 2-에틸-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀

[실시예 27]

실시예 26(가)-(너)에 명시된 벤조디아제핀의 생성물과 아마이드 대신에 실시예 24의 방법에 의하여 제조된 티오 아마이드를 사용하여 실시예 26의 방법을 되풀이 한다.

[실시예 28]

10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀

건성아니솔(5ml)에서의 4H-2,5-디하이드로 티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀-10-온(10g)을 4염화티타늄(0.04ml)와 N-메틸피페라진의 존재하에서 교반하면서 120°C까지 가열한다.

반응물을 1 1/2시간후 중지하고, 초산에틸과 흔들고, 초산에틸을 70°C에서 감압하에 증발하여 건조시켜서 제거한다. 고체를 "Florasil", 크로로포름에서의 5%메탄올, 컬럼하에 컬럼크로마토그래피 한다. 수집된 부분을 증발건조하면 융점 200-201°C의 황색고체인 본 화합물을 얻는다.

[실시예 29]

10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀

아니솔의 10-아미노-4H-2,5-디하이드로-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀(2.17g)과, N-메틸피페라진(10ml)을 실온에서 100°C의 라운드-버텀 플라스크에서 교반한다.

아니솔(15ml)에서의 사염화티타늄으로부터 유도된 착염을 교반된 혼합물에 서서히 첨가한다. 첨가가 완전히 끝난후 반응혼합물을 질소하에서 교반하고 120°C까지 가열한다. 반응물을 T.L.C하면서 N-메틸피페라진과 축합하기전에 방향족화된 질소하에서 교반하고 120°C까지 가열한다. 반응물을 T.L.C하면서 N-메틸피페라진과 축합하기전에 방향족화된 출발물질이 형성되는 것이 입증된다. 혼합물을 120°C에서 일야 가열하고 냉각하여 물에 붓는다. 수용성혼합물을 묽은 수산화나트륨용액으로 염기성으로 만들고 클로로포름으로 흔들다. 유기추출물을 수세하고, 진공하에서 오일로 증발건조시킨다. 클로로포름에서의 5%메탄올을 갖는 규산상에서 오일의 컬럼크로마토그래피하면 본 화합물을 함유하는 부분을 얻는다.

[실시예 30]

10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀

아니솔(1ml)의 10-아미노-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조 디아제핀(216ml)을 실온에서 질소하에 N-메틸피페라진(2.5ml)과 처리한다.

아니솔(1ml)에서의 사염화티타늄(0.12ml)을 실온에서 교반된 혼합물에 첨가하고 질소하에 혼합물을 110°C로 가열하고 일야 교반한다.

생성혼합물을 냉각시키고, 물에 붓고, 묽은 수산화나트륨용액으로 염기성으로하고 클로로포름과 흔들다. 유기용매를 추출하고 수세하고 진공하에서 증발건조시켜 오일을 얻는다. 클로로포름에서의 5%메탄올을 갖는 규산컬럼을 사용하여 컬럼크로마토그래피를 통하여 원하는 생성물을 분리시키면 융점 200-210°C의 옅은 황색고체인 본 생성물을 얻는다. 실시예 26(가)-(너)에 명시된 벤조 디아제핀들은 해당 10-아미노 유도체로 제조할 수 있으나 대부분의 경우 수율이 극히 빈약하다.

[실시예 31]

(가) 10-(4-카르보 에톡시-1-피페라진일)-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

아니솔(5ml), 톨루엔(10ml)과 에틸-N-피페라지노-카르복실레이트(9.6g, 0.06몰)의 혼합물에서, 9,10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-10-온(2.6g, 0.01몰)을 현탁시킨 현탁액을 건성아니솔(5ml)과 톨루엔(10ml)에서의 사염화티타늄(1.2ml, 0.011몰) 용액과 처리하고, 혼합물을 3시간동안 환류시키고 방수(200ml)에 붓는다. 수성물질을 염화메틸렌으로 추출하고, 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 증발시켜 껌(5g)으로 만든다.

에테르와 분쇄하면 황색고체인 본 화합물을 얻는다. 융점: 168-171°C(CH₂Cl₂/헥산): 말레인산염, 융점 149-151°C(EtOH/Et₂O)

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:

(나) 10-(4-카르보 에톡시-1-피페라진일)-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀
융점: 169°C(CH₂Cl₂/CCl₄/n-헥산)

(다) 10-(4-카르보 에톡시-1-피페라진일)-7-클로로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀
융점: 155-158°C(EtOAc/헥산)

본 화합물은 7-클로로-9,10-디하이드로-2-에틸-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조 디아제핀 -10-온을 사용하여 유사하게 제조된다. 융점: 155-158°C(EtOAc/헥산)

(라) 10-(4-카르보 에톡시-1-피페라진일)-2-에틸-6-플루오로-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀 융점 176-178°C(EtOAc/헥산)

(마) 10-(4-카르보에톡시-1-피페라진일)-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀 융점 166°C(CHCl₃)

(바) 10-(4-카르보 에톡시-1-피페라진일)-7-플루오로-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀 융점 162-164°C(EtOAc)

(사) 10-(4-카르보에톡시-1-피페라진일)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀 융점 186-187°C

(아) 10-(4-카르보에톡시-1-피페라진일)-7-플루오로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀 융점 197-199°C

(자) 10-(4-카르보에톡시-1-피페라진일)-6,7-디클로로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀 융점 213-214°C

(차) 10-(4-카르보에톡시-1-피페라진일)-7-클로로-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀 융점 195-196°C

[실시예 32]

(가) 2-에틸-7-플루오로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

10-(4-카르보에톡시-1-피페라진일)-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 (1.0g)과 96% 에탄올 (50ml)의 수산화칼륨 펠레트 (6.0g)을 16시간동안 환류시키고, 생성된 현탁액을 증발건조시키고 물과 클로로포름사이에서 분리시키고 클로로포름층을 수세하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 증발시키면 황색고체인 본 생성물을 얻는다. 융점 138-140°C (CCl_4 /헥산)

유사한 방법으로 다음과 같은 벤조디아제핀들을 제조한다.

(나) 2-에틸-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 170-171°C (EtOAc/헥산)

(다) 7-클로로-2-에틸-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 167-169°C

(라) 10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 203-206°C (EtOAc)

(마) 7-플루오로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 165-167°C (CCl_4)

(바) 10-(1-피페라진일)4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 233-235°C

(사) 7-플루오로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 192-193°C

(아) 6,7-디클로로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 123-214°C

(자) 7-클로로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점 178-179°C

[실시예 33]

(가) 10-(4-p-클로로벤질-1-피페라진일)-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

2-에틸-7-플루오로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 (1.0g, 0.003몰) 90% 에탄올에서의 염화 p-클로로벤질 (0.38g, 0.003몰)과 트리에틸아민 (1.0ml)을 16시간동안 환류하고, 반응혼합물을 증발건조시키고 물과 염화메틸렌으로 분리한다. 유기 추출물을 수세하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 진공에서 증발시키면 고체인 본 생성물을 얻는데 CH_2Cl_2 /헥산으로 재결정하면 융점은 166-168°C이다. 유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:

(나) 10-(4-벤질-1-피페라진일)-2-에틸-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

융점: 79-80°C

이 반응에서 취화벤질은 알킬화제이다.

(다) 10-(4'-벤질-1'-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

융점: 198-200°C (EtOAc)

(라) 7-플루오로-10-(4'-벤질-1'-피페라진일)-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀

융점: 180-182°C ($CHCl_3$)

(마) 10-(4-벤질-1-피페라진일)-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융점 221-22.5°C

(바) 2-에틸-7-플루오로-10-(4-싸이클로프로필-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀

[실시예 34]

(가) 2-에틸-7-플루오로-10-4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진일-4H-티에노 [3,4-b] [1,5] 벤조디아제핀 90% 에탄올 (150ml)의 에틸렌 브로마이드 (1.25g, 0.01몰)과 2-에틸-7-플루오로-10-(1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 (1.65g, 0.005몰)과 트리에틸아민 (2.02g, 0.02몰)을 16시간동안 질소기압하에 환류시키고, 반응혼합물을 증발건조하고, 물과 염화메틸렌으로 분리하고, 염화메틸렌추출물을 수세하고, $MgSO_4$ 로 건조하고 증발건조시키면 고체인 본 화합물을 얻는다.

융점: 173-175°C ($CHCl_2$ /헥산)

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

(나) 7-플루오로-10-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진일]-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융점: 205-210°C ($CHCl_3$)

(다) 2-에틸-7-플루오로-10-4-(3-하이드록시프로필)-1-피페라진일-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융점: 145-148°C ($CHCl_2$ /헥산)

(라) 2-에틸-10-4-(2-하이드록시에틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b] [1,5] 벤조디아제핀 융점: 175-176°C (EtOAc/헥산)

(마) 10-[4-(3-하이드록시프로필)-1-피페라진일]-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀,

융점: 172-173°C (EtOAc/헥산)

(바) 7-플루오로-10-[4-(3-하이드록시프로필)-1'-피페라진일]-4H-티에노 [3,2-b] [1,5] 벤조디아제핀, 융

점: 138-140°C (CHCl₃)

(사) 10-[4-(3-하이드록시프로필)-1'-피페라진일]-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀,

융점: 184°C

[실시에 35]

(가) 2-에틸-7-플루오로 10-[3-(4-메틸-1-피페라진일프로필아미노)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 9, 10-디하이드로-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 10티온(2g, 0.0072몰), 1-(3-아미노프로필)-4-페닐피페라진(1.3ml), 트리에틸아민(8ml)과 건성 디메틸포름아미드(10ml)을 65°C에서 반응이 T.L.C로 완성될때까지 가열시킨다(Et₂O)(20시간). 혼합물을 과량의 말레인산용액에 붓고 에테르로 두번 세척하고 0.88 암모니아용액으로 염기화하고 초산에틸로 추출한다. 결합된 추출물을 수세하고 MgSO₄로 건조하고 용매를 증발시키고 초산에틸/n-헥산으로 결정하면 황색의 반고체인 본생성물을 얻는다. 융점: 181°C

비슷한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

(나) 10-(3-N,N-디메틸아미노프로필아미노)-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노 [2,3-b][1,5]벤조디아제핀 디말레인산염, 융점: 193-195°C(이소프로판올/n-헥산)

(다) 2-에틸-7-플루오로-10-(3-N-몰폴리노프로필아미노)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 디말레인산염 융점: 182-186°C(이소프로판올/n-헥산)

(라) 2-에틸-7-플루오로-10(2-하이드록시에틸아미노)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 말레인산염, 융점: 196-198°C/에탄올/초산에틸/n-헥산)

(마) 10-(2-N,N-디메틸아미노에틸아미노에틸아미노)-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 말레인산염, 융점: 183-184°C(에탄올/초산에틸/n-헥산)

(바) 2-에틸-7-플루오로-10-(3-하이드록시프로필아미노)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 말레인산염, 융점: 174-175°C(에탄올/초산에틸/n-헥산)

(사) 2-에틸-7-플루오로-10-(2-N-피페라디노에틸아미노)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 세스퀴후마레인산염, 융점: 184-185(에탄올/초산에틸/n-헥산)

(아) 2-에틸-7-플루오로-10-(2-N-몰폴리노에틸아미노-4H-티에노[2,4-b][1,5]벤조디아제핀 푸마레인산염, 융점: 189-203°C(에탄올/초산에틸/n-헥산)

(자) 2-에틸-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 융점: 153-155°C(초산에틸/n-헥산)

(차) 2-에틸-7-플루오로-10-(4-페닐-1-피페라진일)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 융점: 154-156°C(CHCl₂/헥산)

(카) 10-(4-벤질-1피페라진일)-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 융점:(붉은염산염) 265-270°C(EtOH/Et₂O)

(타) 10-[4-(n-클로로페닐)-1-피페라진일]-2-에틸-7-플루오로-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 염화수소, 융점(염산염): 250-260°C

(파) 2-에틸-7-플루오로-10-[4-m-트리플루오로메틸페닐-1-피페라진일]-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 염화수소, 융점(염산염): 184-187°C

(하) 10-(2-N-피페라디노에틸아미노)-4H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀, 융점 182-183°C

[실시에 36]

(가) 10-[4-(3-데카노일옥시프로필)-피페라진일]-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀 염화수소 건성벤젠(40ml)의 10-[4-(3-하이드록시프로필)-1-피페라진일]-4H-티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀(1.71g, 0.00(몰)용액에 벤젠(10ml)의 염화데카노일(1.42g, 0.0075몰)을 첨가하고 용액을 75°C에서 가열하는데 반응은 T.L.C에 의하여 완성할 때까지 계속한다. 반응혼합물을 세척하면 본 혼합물을 얻는다. 실시예 36(가)의 방법을 사용하여 실시예(34)의 다른 하이드록시 알킬유도체를 에스테르화하면 해당 데카노산염과 에난트산염 에스테르들을 얻는다.

본 발명의 활성화합물을 함유하는 약학적조성물을 예를들면 다음과 같다.

활성성분으로는 2-에틸-7-플루오로-10-(4-메틸-1-피페라진일)-4H-티에노 [2,3-b][1,5]벤조디아제핀을 사용했으며 또한 이 화합물을 본 발명의 다른 활성고체화합물로 대체할 수 있다.

[실시에 37]

100mg의 활성성분을 함유하는 각 정제는 다음과 같이 제조한다.

활성성분	10mg	나트륨전분글리콜레이트	4.5mg
감자전분	45mg	스테아린산마그네슘	0.5mg
유 당	35mg	활 석	1 mg
폴리비닐피로디논(10%수용액)	4mg	총 량	100 mg

활성성분, 전분과 유당을 No. 44 메쉬 비. 에스. 채에 통과시켜서 잘 혼합하고 폴리비닐피로디논용액을 No. 12 메쉬 비. 에스. 채로 친 분말과 혼합하고, 과립상의 생성물을 50-60℃에서 건조시키고, No. 16 메쉬채에 통과시킨다. 나트륨전분글리콜레이트, 스테아린산마그네슘과 활성을 먼저 No. 60 메쉬 비. 에스 채에 통과시키고, 과립상의 생성물에 첨가한 다음 정제기계로 압착하여 각 무게 100mg의 정제를 제조한다.

[실시에 38]

20mg의 약제를 함유하는 각 캡슐을 다음과 같이 제조한다.

활성성분	20mg	스테아린산마그네슘	2mg
전 분	89mg	총 량	200mg
유 당	89mg		

활성성분, 유당, 전분과 스테아린산마그네슘을 No. 44 메쉬 비. 에스. 채에 통과시켜서 200mg들이 경질라틴캡슐에 충전한다.

[실시에 39]

25mg의 활성성분을 함유하는 각 좌약(座藥)은 다음과 같이하여 제조한다.

약 계	25mg
포화지방산 글리세라이드	2000mg

활성성분을 No. 66 메쉬. 비. 에스. 채에 통과시키고 이를 최소량의 필요한 열을 사용하여 먼저 용해시킨 포화지방산 글리세라이드에 현탁시킨 다음 혼합물을 통상 2g용량의 좌약금형에 부여 냉각시켜 제조한다.

[실시에 40]

5ml의 복용량당 5mg의 약제를 함유하는 각 현탁액은 다음과 같이 제조한다.

약 계	5mg	단식항산용액	0.10mg
나트륨카르복실		향 료	적당량
메틸셀룰로오즈 50	50mg	색 소	적당량
시 립	1.25mg	클로로포름수	5ml

약제를 No. 44 메쉬. 비. 에스. 채로 통과시키고 나트륨 카르복시메틸셀룰로오즈 50, 시립과 혼합하고 안향산용액, 향료와 색소를 약간의 클로로포름수로 희석하고 일정하게 교반하면서 첨가한다.

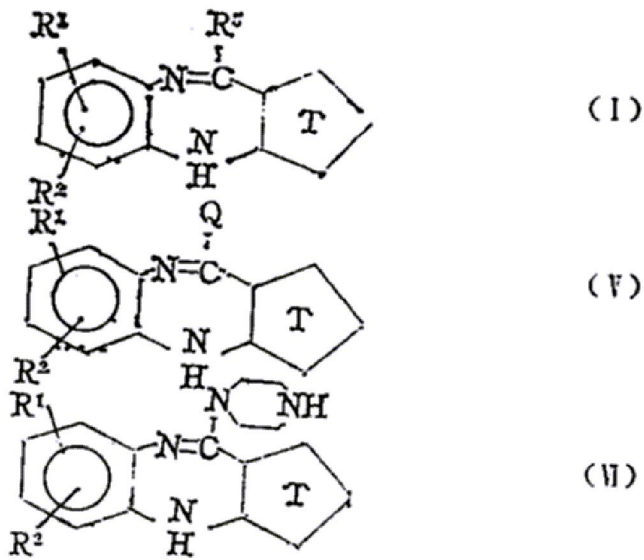
충분한 클로로포름수를 첨가하면 필요한 양을 얻는다.

(57) 청구의 범위

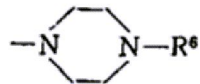
청구항 1

하기일반식(V)의 화합물과 일반식 R⁵H의 아민을 반응시키거나 하기일반식(VI)의 화합물을 일반식 R⁶X(단, R⁶는 수소나 페닐이 아니고, X는 반응성원자이다)인 알킬화제와 반응시켜 하기일반식(I)의 티에노 1,5-벤

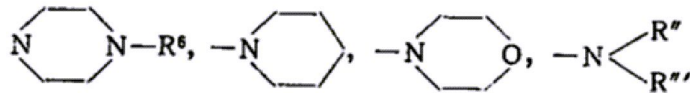
조디아제핀 또는 이의 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, R¹과 R²는 각기 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₃₋₆싸이클로알킬, 할로겐, C₁₋₄할로알킬, 니트로, 아미노, C₂₋₄아실아미노, 하이드록실, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬티오 또는 일반식 -SO₂N(R⁴)₂의 기 또는 SO₂R⁴(여



기서 R⁴는 C₁₋₄알킬을 나타내며; R⁵는 기[여기서 R⁷는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆싸이클로알킬, C₂₋₄알켄일, C₁₋₄알카노일, 벤질, C₁₋₄카르브알콕시 또는 -(CH₂)_nOX(여기서 n은 2 또는 3이고, X는 수소 또는 에스테르기를 나타낸다), 또는 할로겐이나 C₁₋₄할로알킬에 의하여 치환된 페닐을 나타내며, 환원하면, R⁶가 페닐일때, 이는 할로겐 또는 C₁₋₄할로알킬만으로 치환된다), 또는 -NH-(CH₂)_n-Z기[여기에서 n은



2 또는 3이고, Z는 (여기서 R'' 와 R''' 는 각기 수소 또는 C₁₋₄알킬이다), 또는 아이다]이고;



기는 디아제핀핵에 결합된 임의로 치환되는 티오펜환을 나타내고;



Q는 아민 R⁵H의 수소원자를 분리시킬 수 있는 기를 나타내며 필요하면 R⁵가 이고 R⁶가 C₁₋₄카르브알콕시인 때에 가수분해하여 R⁴가 수소인 아민으로 한다.