(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 495/04

(11) 공개번호 특2001-0021989
(43) 공개일자 2001년03월15일

(21) 출원번호 10-2000-7000556
(22) 출원일자 2000년01월18일
번역문제출일자 2000년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/JP 98/03915
(86) 국제출원출원일자 1998년08월31일
(87) 국제공개번호 WO 99/11647
(87) 국제공개일자 1999년03월11일

(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨
(30) 우선권주장 97-236700 1997년09월02일 일본(JP)
97-277771 1997년10월09일 일본(JP)
98-165725 1998년06월12일 일본(JP)
(71) 출원인 다나베 세이야쿠 가부시키가이샤 일본 사이타마켄 이루마시 고야타 3-7-25 요시토미 세이야쿠 가부시키가이샤 리서치 겐큐쇼 나이
(72) 발명자 하시모토 겐지
일본 사이타마켄 이루마시 고야타 3-7-25 요시토미 세이야쿠 가부시키가이샤 리서치 겐큐쇼 나이
고하라 도시유키
일본 사이타마켄 이루마시 고야타 3-7-25 요시토미 세이야쿠가부시키가이샤 리서치 겐큐쇼 나이
다나카 히로시
일본 사이타마켄 이루마시 고야타 3-7-25 요시토미 세이야쿠 가부시키가이샤 리서치 겐큐쇼 나이
세이오고지
일본 사이타마켄 이루마시 고야타 3-7-25 요시토미 세이야쿠가부시키가이샤 리서치겐큐소나이
(74) 대리인 이상섭, 나영환

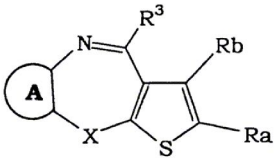
심사청구 : 없음

(54) 축합 티오펜 화합물 및 이의 의약 용도

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 축합 티오펜 화합물, 이의 약학적으로 허영가능한 염 및 수화물에 관한 것이다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 정신분열증의 양성의 증상 및 음성의 증상 모두에 대해 효과적인 신규한 항정신병제로서 유용하며, 이는 추체외로 운동 질환 등과 같은 부적용이 적고 무과립증 등과 같은 부작용이 적다. 또한, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병 및 조울병의 치료제로서 유용하다.

화학식 I



명세서

기술분야

본 발명은 정신분열병, 알츠하이머병, 조울병 등의 치료에 유용한 축합 티오펜 화합물 및 이의 약학적 용도 및 이의 합성 중간체에 관한 것이다.

배경기술

정신분열병은 전체 인구의 약 1 % 정도로 발생 빈도가 높은 정신 질환이다. 대부분의 경우, 회복이 느리며, 환자와 그 가족이 장기간 동안 고통스러운 생활을 하도록 강요받게 된다. 이를 피하기 위해서, 정신분열병의 병인론, 이의 치료 약물의 개발 등과 같은 많은 연구가 수행되어 왔다.

정신분열병의 병인론에 제안되고 있는 첫번째의 가설은 과대 도파민 가설이 그것이다. 이 가설을 토대로 하면, 도파민 수용체 억제 작용을 갖는 다양한 화합물이 항정신병제로서 개발되어 왔으며, 특정한 치료 효능을 달성해 왔었다.

정신분열병의 상태에는 망상, 환각 등의 주된 증상을 나타내는 양성 증상, 사회적 이탈감, 정서적 둔감 등의 주된 증상을 나타내는 음성 증상, 기억력 감퇴, 학습 불능 등과 같은 인지 기능 장애 등이 있다. 소위 도파민 수용체의 억제에 집중된 전형적인 항정신병제는 양성 증상에는 상당한 효능을 보이지만, 음성 증상 및 인지 기능 장애에는 효과적이지가 못하다. 전형적인 항정신병제를 사용할 경우, 도파민 수용체 억제 작용에 의해 추체외로 부작용(예, 근긴장이상, 정좌불능, 지연된 운동이상증 등)이 필연적으로 야기된다. 이러한 난점들로 인해서, 이른바 과대 도파민 가설을 토대로한 항정신병제의 개발에는 한계가 발생하게 된다.

전술한 문제점들을 해결하고자 하는 노력의 일환으로서, 주작용으로서 세로토닌 수용체 억제 작용을 갖는 이른바 세로토닌-도파민 길항물질(SDA)인 항정신병제가 연구되어 왔으며, 도파민 수용체 억제 작용 대신에 개발되었다. SDA의 항정신병제의 대표적인 예로는 리스페리돈, 세로켈 등이 있다. 그러나, 음성 증상 및 인지 기능 장애 또는 추체외로 부작용에 대한 효능이 불량하다고 하는 문제점은 완전하게 극복되지는 않았다. 참조 문헌[American Journal of Psychiatry 151, 825 (1994)].

과대 도파민 가설 및 세로토닌/도파민 가설을 만회하는 정신분열증에 대한 병인론적 가설의 하나로는 글루탐산 신경 기능 저하 가설이 있다. 참조 문헌[Trends in Neuroscience 13, 272 (1990)]. 이러한 가설은 (1) NMDA(N-메틸-D-아스파르트산) 수용체의 억제제인 펜사이클리딘(PCP)이 정신분열증과 유사하게 양성 증상 및 음성 증상을 갖는 사람의 정신 증상을 유도한다는 사실[참조 문헌: American Journal of Psychiatry 135, 1081 (1978), 동일 문헌 148, 1301 (1991)], (2) 정신분열증 환자의 대뇌 피질이 글루탐산 신경계에 대해 반응성이 낮다는 사실[참조 문헌: Neuroscience Letters 121, 77 (1991)], (3) 또한 글루탐산 신경계에 존재하는 NMDA 수용체의 수가 대상적으로 증가한다는 사실[참조 문헌: Life Science 55, 1683 (1994)], (4) 글리신, D-사이클로세린 등과 같은 NMDA 수용체 작용물질이 정신분열증의 음성 증상을 치유하기는데 효과적이라는 사실[참조 문헌: British Journal of Psychiatry 169, 610 (1996), American Journal of Psychiatry 152, 1213 (1995), 동일 문헌, 151, 1234 (1994)] 등으로 뒷받침된다.

클로자핀 및 올란자핀은 정신분열증의 음성 증상 뿐 아니라, 양성 증상에 대해 이들의 효능을 갖는 것이 특징인 비정형(atypical) 항정신병제이다. 참조 문헌[Psychopharmacology 63, 51 (1992), Neuropsychopharmacology 14, 111 (1996)]. 이러한 비정형 항정신병제는 PCP 및 MK-801(디조실파인 말레에이트)과 같은 NMDA 수용체 억제제에 의한 글루탐산 신경계의 기능 저하에 의한 비정상인 생리적 기능[참조 문헌: Psychopharmacology 111, 339 (1993), Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 271, 787 (1994)] 및 테스트 동물에서 유발된 비정상 행동[참조 문헌: Psychopharmacology 120, 67 (1995), 동일 문헌 129, 79 (1997), Pharmacology, Biochemistry and Behavior 47, 579 (1994)]을 억제하게 되며, 이들의 억제력은 종종 전형적 항정신병제의 억제력보다 강하게 된다. 다시 말해서, 비정형 항정신병제의 우수한 임상적 효능은 통상의 도파민 수용체 억제 작용 및 세로토닌 수용체 억제 작용 이외에 글루탐산 신경계의 기능 저하의 치유에 기인할 수 있다.

NMDA 수용체 억제제에 의해 유발된 신경생리학적 기능 이상에는 NMDA 수용체 억제제 유발된 신경 독성을 포함하며[참조 문헌: Archive of General Psychiatry 52, 998 (1995)], MK-801 유발된 신경독성이 심도있게 연구되고 있다. 이러한 신경독성 작용은 다양한 항정신병제에 의해 나타날 수 있으며, 이때, 억제 작용은 전형의 항정신병제인 할로페리돌 등에서의 억제 작용보다도 비정형의 항정신병제인 올란자핀 및 클로자핀에서의 억제 작용이 더 강하다. 참조 문헌[Schizophrenia Research 15, 57 (1995), 동일 문헌, 21 33 (1996)]. 이러한 MK-801 유발된 신경 독성 작용을 인덱스로서 사용하면 클로자핀 및 올란자핀의 특정 중 하나인 글루탐산 신경계의 기능 저하의 치유 작용을 갖는 항정신병제를 선택할 수 있게 된다. 또한, MK-801 유발된 신경독성 작용은 알츠하이머 질환 등과 같은 다양한 질환에서 관찰되는 인지 기능 장애의 모델로서 간주되며[참조 문헌: Brain Research-Brain Research Reviews, 20, 250-267 (1995)], 이러한 신경 독성을 억제할 수 있는 화합물은 알츠하이머 질환, 조울병 등의 치료 약물로서 효능을 갖는다.

한편, 클로자핀이 우수한 항정신병 작용을 나타낸다 할지라도, 심각한 무과립구증을 유발하기 때문에 클로자핀의 용도가 제한된다. 참조 문헌[New England Journal of Medicine 324, 746 (1991)]. 항정신병제의 개발에 있어서는 이러한 부작용의 발생을 감소시키는 것이 중요하다. 최근에는 클로자핀의 대사성 중간체로서 생성된 양이온 라디칼이 무과립구증의 개시 메카니즘에 포함될 수도 있다고 보고된 문헌이 있다. [참조 문헌: CNS · Drugs 7, 139 (1997)]. 그러므로, 양이온 라디칼의 생성을 억제하여 무과립구증의 개시를 회피하는 것이 중요하게 된다.

이전까지는, 클로자핀 및 올란자핀의 화학적 구조의 적절한 변형이 다양한 문헌에 보고되었다. 예를 들면 WO95/17400, WO96/18621, WO96/18623, WO96/18629, WO96/18630 및 WO96/19479에는 디벤즈옥사제핀 화합물이 개시되어 있으며, 일본 특허 공고 공보 제42-24513호, 동제42-24514호, 동제43-27404호, 동제45-20909호, 동제45-6822호, 동제46-29861호, 동제48-34599호 및 동제49-40236호 및 일본 특허 공개 공보 제47-4425호에는 디벤즈옥사제핀 또는 디벤조티아제핀 화합물이 개시되어 있고, WO93/07143호에는 피리도벤즈옥사제핀 화합물이 개시되어 있으며, 참조 문헌[Journal of Heterocyclic Chemistry 31, 1053 (1994)]에는 티에노벤즈옥사제핀 화합물이 개시되어 있고, 일본 특허 공개 공보 제63-8378호에는 디벤조티아제핀 화합물이 개시되어 있다.

또한, 1,2,3,4-테트라히드로벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 유도체와 관련하여 일본 특허 공개 공

보 제52-87196호 및 동제51-76296호에 벤조티오펜 화합물이 개시되어 있다.

그러나, 이들 화합물은 음성의 증상 및 인지 기능 장애, 추체외로 부작용 등에 대한 효능에 관련한 문제점과는 무관한 별개의 해결책이 제시되어 있으며, 적절하게 변형된 화학적 구조를 갖는 클로자핀 및 올란자핀의 글루탐산 신경계에 대한 활성은 보고되지 않았다.

발명의 개시

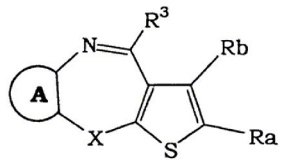
본 발명자들은 글루탐산 신경 기능 저하 가설에 주목하여 정신분열증 및 인지 기능 장애의 음성의 증상뿐 아니라, 양성의 증상을 치유하고 추체외로 질환, 무과립구증 등과 같은 심각한 부작용이 없는 화합물을 개발하고자 하는 집중적인 연구를 수행하였다. 그 결과, 화학식 I의 축합 티오펜 화합물이 우수한 도파민 수용체 억제 작용 및 글루탐산 신경계 기능 저하 치유 작용을 지니며, 마우스, 래트 등과 같은 테스트 동물에서의 항-메탐페타민 작용, 항-아포모르핀 작용, 조건화 회피 반응 억제 작용, MK-801 유발된 신경독성 억제 작용, MK-801 판별 길항 작용, 클로자핀 판별 일반화 작용 등을 나타내고, 항정신병제로서 유용한 것으로 밝혀졌으며, 이 화합물은 강경증 유도 등과 같은 추체외로계내의 부작용이 적은 것으로 판명되고, 화학식 I의 화합물의 대사성 반응의 모델 반응으로서 양고추냉이 퍼옥시다제에 의해 화학식 I 화합물의 산화 반응을 이용하여 ESR 스펙트럼으로 반응 중간체를 분석할 경우, 클로자핀에 의해 유발된 무과립구증을 야기하는 것으로 간주되는 양이온 라디칼 중간체에 해당하는 반응 중간체는 검출되지 않았다는 것을 밝혀내므로써 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

그러므로, 본 발명은 정신분열증 등의 치료제로서 유용한 축합 티오펜 화합물 및 이를 위한 중요한 합성 중간체를 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 하기 화학식 I의 축합 티오펜 화합물은 알츠하이머 질환 및 조울병을 위한 치료제로서 유용하다.

따라서, 본 발명은 하기 (1)~(18)의 것을 제공하고자 하는 것이다.

(1) 하기 화학식 I의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

화학식 I



상기 화학식에서,

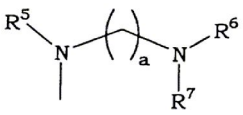
Ra 및 Rb는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아실, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 아실옥시알킬, 아실아미노알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물 또는 니트로이거나 또는 Ra 및 Rb는 함께 치환체 R^1 및 R^2(이때, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며 각각은 수소, 알킬, 알콕시, 히드록실 또는 할로겐임)를 임의로 갖는 시클로헥센 고리 또는 벤젠 고리를 형성할 수 있으며,

X는 NH, O, S, SO, SO_2 또는 N-R^4(이때, R^4는 알킬임)이나, X가 NH일 경우 Ra 및 Rb는 함께 치환체 R^1, R^2를 임의로 갖는 벤젠 고리를 형성하고, X가 S, SO 또는 SO_2일 경우 Ra 및 Rb는 함께 치환체 R^1, R^2를 임의로 갖는 벤젠 고리 또는 시클로헥센을 형성하며,

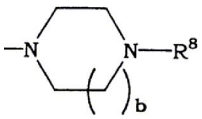
고리 A는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물, 니트로, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 히드록실 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이고,

R^3는 하기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 26, 화학식 27, 화학식 28, 화학식 29 또는 화학식 30의 기이며,

화학식 1



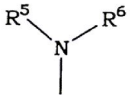
화학식 2



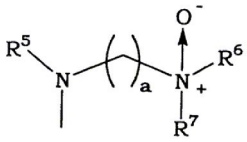
화학식 3



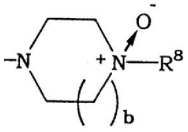
화학식 26



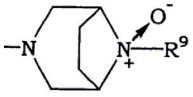
화학식 27



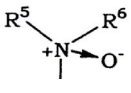
화학식 28



화학식 29



화학식 30



화학식 1, 화학식 26, 화학식 27 및 화학식 30에서, R^5, R^6 및 R^7은 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알

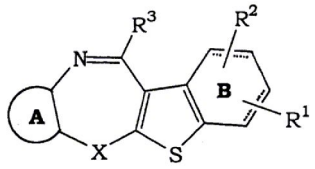
킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 알콕시알킬이고, a는 2~4의 정수이며, 화학식 2 및 화학식 28에서, R^8은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 알콕시알킬이고, b는 1 또는 2이며,

단, X가 O이고 R^8이 아릴킬인 조합은 배제시키며 X가 O인 경우, R^8에서의 알킬, 히드록시알킬 또는 알콕시알킬에서의 알킬은 C_1-C_4이고,

화학식 3 및 화학식 29에서, R^9는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 알콕시알킬이다.

(2) 화학식 I가 하기 화학식 IA인 경우의 상기 (1)의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

화학식 IA



상기 화학식에서,

X는 NH, O, S, SO, SO_2 또는 N-R^4(이때, R^4는 알킬임)이고,

R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 알콕시, 히드록시 또는 할로겐이고,

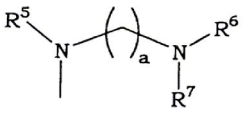
고리 A는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물, 니트로, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 히드록실 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며,

고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리 또는 이 결합이 단일 결합인 시클로헥산 고리이나,

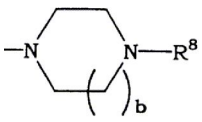
X가 NH인 경우, 점선과 실선으로 나타낸 결합은 단일 결합이 아니며,

R^3는 하기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 26, 화학식 27, 화학식 28, 화학식 29 또는 화학식 30의 기이며,

화학식 1



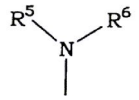
화학식 2



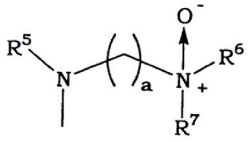
화학식 3



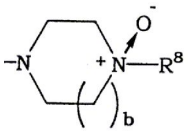
화학식 26



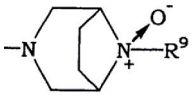
화학식 27



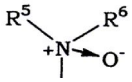
화학식 28



화학식 29



화학식 30



화학식 1, 화학식 26, 화학식 27 및 화학식 30에서, R^5, R^6 및 R^7은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 알콕시알킬이고, a는 2~4의 정수이며, 화학식 2 및 화학식 28에서, R^8은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 알콕시알킬이고, b는 1 또는 2이며,

화학식 3 및 화학식 29에서, R^9는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 알콕시알킬이다.

(3) 상기 (2)의 축합 티오펜 화합물(이때, 고리 B는 점선 및 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리임) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(4) 상기 (2)의 축합 티오펜 화합물[이때, X는 NH, O 또는 S이고, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 할로겐, 알콕시 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며, 고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리이고, R^3는 화학식 2(이때, R^8은 히드록시알콕시알킬, 메틸 또는 에틸이고, b는 1임)의 기임], 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(5) 상기 (2)의 축합 티오펜 화합물[이때, X는 NH이고, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 할로겐, 알콕시 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며, 고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리이고, R^3는 화학식 2(이때, R^8은 메틸 또는 에틸이고, b는 1임)의 기임], 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(6) 12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-브로모-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

9-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

9-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

9-클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

9-브로모-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

9-메톡시-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8,9-디플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8,10-디플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

3-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-플루오로-3-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

2-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-플루오로-2-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

3-메톡시-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8-플루오로-3-메톡시-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

8,9-디클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

7,8-디클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

3-브로모-8-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

3-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

3-클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

1-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

4-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

3,8-디플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

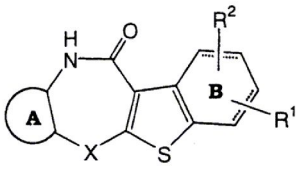
3-플루오로-8-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 및

12-(4-에틸피페라진-1-일)-8-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀으로 구성된 군에서 선택된 화합물인 상기 (2)의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(7) 화학식 IA의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물을 포함하는 약학적 제제, 상기 화합물 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물 및, 활성 성분으로서 화학식 IA의 화합물을 포함하는 항정신병제.

(8) 화학식 IA의 화합물의 합성에서의 중요한 중간체인 화학식 IIA의 벤조티오펜 화합물.

화학식 IIA



상기 화학식에서,

X는 NH, O, S, SO, SO_2 또는 N-R^4(이때, R^4는 알킬임)이고,

R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 알콕시, 히드록실 또는 할로겐이고,

고리 A는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물, 니트로, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 히드록실 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며,

고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리 또는 이 결합이 단일 결합인 시클로헥산 고리이나,

X가 NH인 경우, 점선과 실선으로 나타낸 결합은 단일 결합이 아니다.

(9) 상기 (8)의 벤조티오펜 화합물[이때, X는 NH, O 또는 SO이고, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 할로겐, 알콕시 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록실 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며, 고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리 또는 이 결합이 단일 결합인 시클로헥산 고리이나, X가 NH인 경우, 점선과 실선으로 나타낸 결합은 단일 결합이 아님].

(10) 6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-브로모-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-브로모-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-메톡시-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8,9-디플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-3-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-메톡시-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-3-메톡시-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

2-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-2-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3,9-디메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8,9-디클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

7,8-디클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-트리플루오로메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-브로모-8-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

6-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

1-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

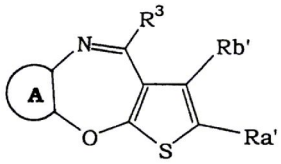
4-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3,8-디플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온 및

3-플루오로-8-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온으로 구성된 군에서 선택된 화합물인 상기 (8)의 벤조티오펜 화합물.

(11) 화학식 I가 하기 화학식 IB인 상기 (1)의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

화학식 IB



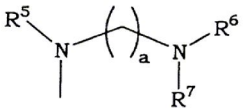
상기 화학식에서,

Ra' 및 Rb'는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아실, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 아실옥시알킬, 아실아미노알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물 또는 니트로이고,

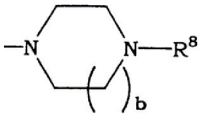
고리 A는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물, 니트로, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 히드록실 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며,

R^3는 하기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 26, 화학식 27, 화학식 28, 화학식 29 또는 화학식 30의 기이며,

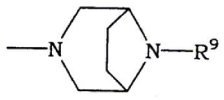
화학식 1



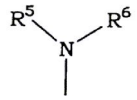
화학식 2



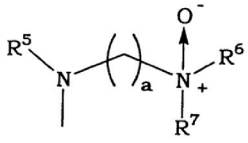
화학식 3



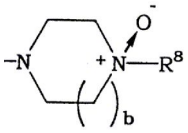
화학식 26



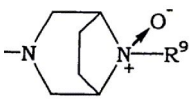
화학식 27



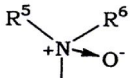
화학식 28



화학식 29



화학식 30



화학식 1, 화학식 26, 화학식 27 및 화학식 30에서, R^5, R^6 및 R^7은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 알콕시알킬이고, a는 2~4의 정수이며, 화학식 2 및 화학식 28에서, R^8은 수소, C_1-C_4 알킬, 시클로알킬, C_1-C_4 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 알콕시알킬(이때, C_1-C_4 알킬은 알콕시로 치환됨)이고, b는 1 또는 2이며,

화학식 3 및 화학식 29에서, R^9는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 알콕시알킬이다.

(12) 상기 (11)의 축합 티오펜 화합물(이때, Ra' 및 Rb'는 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬이며, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이고, R^3는 상기 화학식 2의 기이며 이때 R^8은 히드록시알콕시알킬, 메틸 또는 에틸이며, b는 1임) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(13) 상기 (11)의 축합 티오펜 화합물(이때, Ra'는 알킬이고, Rb'는 수소 또는 알킬이며, 고리 A는 알킬, 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이고, R^3는 상기 화학식 2의 기이며 이때 R^8은 메틸이며, b는 1임) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(14) 2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

2,8-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

8-메톡시-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

2,6-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

2,9-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

2,3-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

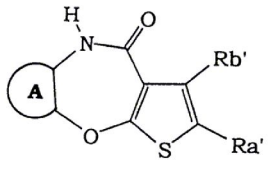
8-클로로-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀 및

8-플루오로-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀으로 구성된 군에서 선택된 화합물인 상기 (11)의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물.

(15) 화학식 IB의 축합 티오펜 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물을 포함하는 약학적 제제, 상기 화합물 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물 및, 활성 성분으로서 화학식 IB의 화합물을 포함하는 항정신병제.

(16) 화학식 IB의 화합물의 합성에서의 중요한 중간체인 하기 화학식 IIB의 티에노벤즈옥사제피논 화합물.

화학식 IIB



상기 화학식에서,

Ra' 및 Rb'는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아실, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 아실옥시알킬, 아실아미노알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물 또는 니트로이고,

고리 A는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로겐, 알킬 할로겐화물, 니트로, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 히드록실 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이다.

(17) 상기 (16)의 티에노벤즈옥사제피논 화합물(이때, Ra' 및 Rb'는 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬이며, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록실 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리임).

(18) 2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

2,3-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

2,8-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

8-클로로-2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

8-플루오로-2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

8-메톡시-2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

2,6-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

2,9-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온 및

2-에틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온으로 구성된 군에서 선택된 것인 상기 (16)의 티에노벤즈옥사제피논 화합물.

발명의 상세한 설명

본 발명에서, 사용된 각각의 용어는 하기와 같은 의미를 갖는다.

알킬이란 C_1-C_5 알킬로서, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸 및 펜틸을 의미한다.

시클로알킬이란 C_3-C_6 시클로알킬로서, 예컨대, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 의미한다.

알콕시란 C_1-C_5 알콕시로서, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 의미한다.

아릴이란 페닐, 나프틸, 바람직하게는 페닐을 의미한다.

헤테로아릴이란 피리딜, 푸릴, 티에닐 등을 의미한다.

아랄킬은 C_1-C_5 알킬로 치환된 아릴로서, 예컨대 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸 등을 의미한다.

히드록시알킬이란 C_1-C_5 히드록시알킬로서, 예컨대 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 1-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 1-히드록시-1-메틸에틸 등을 의미한다.

히드록시알콕시알킬이란 C_1-C_4 알킬이 산소 원자를 통해 C_1-C_4 히드록시알킬에 결합된 것으로서, 예컨대 2-(2-히드록시에톡시)에틸 등을 의미한다.

아미노알킬이란 C_1-C_5 알킬이 아미노로 치환된 것으로서, 예컨대 아미노메틸, 2-아미노에틸, 1-아미노에틸, 3-아미노프로필, 1-아미노프로필, 4-아미노부틸, 1-아미노-1-메틸에틸 등을 의미한다.

모노알킬아미노알킬이란 아미노알킬의 질소 원자가 C_1-C_5 알킬 1 종으로 치환된 것으로서, 예컨대 메틸아미노메틸, N-메틸-2-아미노에틸, N-메틸-1-아미노에틸, N-메틸-3-아미노프로필, N-메틸-1-아미노프로필, N-메틸-4-아미노부틸, N-메틸-1-아미노-1-메틸에틸 등을 의미한다.

디알킬아미노알킬이란 아미노알킬의 질소 원자가 C_1-C_5 알킬 2 종으로 치환된 것으로서, 예컨대 디메틸아미노메틸, N,N-디메틸-2-아미노에틸, N,N-디메틸-1-아미노에틸, N,N-디메틸-3-아미노프로필, N,N-디메틸-1-아미노프로필, N,N-디메틸-4-아미노부틸, N,N-디메틸-1-아미노-1-메틸에틸 등을 의미한다.

알콕시알킬이란 C_1-C_5 알킬이 알콕시로 치환된 것으로서, 예컨대 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸 등을 의미한다.

할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

알킬 할로겐화물이란 C_1-C_5의 것으로서, 예컨대 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸 등을 의미한다.

모노알킬아미노란 C_1-C_5 알킬 1 종으로 치환된 아미노로서, 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노 등을 의미한다.

디알킬아미노란 C_1-C_5 알킬 2 종으로 치환된 아미노로서, 예컨대 디메틸아미노, 디에틸아미노 등을 의미한다.

아실은 C_2-C_7의 것으로서, 예컨대 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 피발로일, 벤조일 등을 의미한다.

아실아미노이란 아미노 또는 모노알킬아미노가 C_1-C_5 아실에 결합된 것으로서, 예컨대 아세틸아미노, N-

아세틸-N-메틸아미노 등을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 아실은 C_2-C_5의 것으로서, 예컨대 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 피발로일 등을 의미한다.

알콕시카르보닐이란 C_2-C_8의 것으로서, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등을 의미한다.

고리 B는 점선 및 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리가 바람직하다.

전술한 R^5, R^6, R^7 및 정수 a에 의해 정의된 바와 같은 화학식 1의 기는 N-(N',N'-디메틸-2-아미노에틸)아미노, N-(N',N'-디메틸-2-아미노에틸)-N-메틸아미노 등이 있다.

전술한 R^8 및 정수 b에 의해 정의된 바와 같은 화학식 2의 기는 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-에틸피페라진-1-일, 4-프로필피페라진-1-일, 4-이소프로필피페라진-1-일, 4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]피페라진-1-일, 4-메틸호모피페라진-1-일 등이 있으며, 4-메틸피페라진-1-일이 바람직하다.

전술한 R^9에 의해 정의된 바와 같은 화학식 3의 기는 8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일 등이 있다.

전술한 R^5 및 R^6에 의해 정의된 바와 같은 화학식 26의 기는 아미노, N,N-디메틸아미노 등이 있다.

전술한 R^5, R^6, R^7 및 정수 a에 의해 정의된 바와 같은 화학식 27의 기는 N-(N',N'-디메틸-2-아미노에틸)아미노-N'-옥시드, N-(N',N'-디메틸-2-아미노에틸)-N-메틸아미노-N'-옥시드 등이 있다.

전술한 R^8 및 정수 b에 의해 정의된 바와 같은 화학식 28의 기는 4-메틸피페라진-4-옥시드-1-일 등이 있다.

전술한 R^9에 의해 정의된 바와 같은 화학식 29의 기는 8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-옥시드-3-일 등이 있다.

R^5 및 R^6에 의해 정의된 바와 같은 화학식 30의 기는 아미노-N-옥시드, N,N-디메틸아미노-N-옥시드 등이 있다.

화학식 I의 화합물은 특히 화학식 IA의 화합물 또는 화학식 IB의 화합물이다.

화학식 IA의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 수화물은 X가 NH, O 또는 S이고, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 할로겐, 알콕시 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며, 고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리이며, R^3는 R^8이 히드록시알콕시알킬, 메틸 또는 에틸이고, b가 1인 하기 화학식 2의 기인 화학식 IA의 축합 티오펜 화합물인 것이 바람직하다.

X가 NH이고, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 할로겐, 알콕시 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며, 고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리이며, R^3는 R^8이 메틸 또는 에틸이고, b가 1인 화학식 2의 기인 화학식 IA의 축합 티오펜 화합물인 것이 더욱 바람직하다.

화학식 IA의 바람직한 화합물은 하기의 화합물이며, 표기한 번호는 실시예의 번호이다.

(1) 12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(2) 8-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(6) 8-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(7) 8-클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(8) 8-브로모-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(49) 9-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(10) 9-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(11) 9-클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(12) 9-브로모-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(13) 9-메톡시-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(50) 8,9-디플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(15) 8,10-디플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(16) 3-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(17) 8-플루오로-3-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(18) 2-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(19) 8-플루오로-2-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(20) 3-메톡시-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(21) 8-플루오로-3-메톡시-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(22) 8,9-디클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(23) 7,8-디클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(25) 3-브로모-8-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(42) 3-플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(43) 3-클로로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(45) 1-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(46) 4-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(47) 3,8-디플루오로-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀,

(48) 3-플루오로-8-메틸-12-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 및

(51) 12-(4-에틸피페라진-1-일)-8-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀.

또한, 본 발명은 전술한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 수화물도 포함한다.

화학식 IIA의 화합물은 X가 NH, O 또는 S이고, R^1 및 R^2는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, 할로겐, 알콕시 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이며, 고리 B는 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 벤젠 고리이거나 또는 이 결합이 단일 결합인 시클로헥산 고리이나, 단, X가 NH인 경우, 점선 및 실선에 의해 나타낸 결합은 단일 결합이 아닌 벤조티오펜 화합물인 것이 바람직하다.

화학식 IIA의 특정 화합물은 하기와 같다.

6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-브로모-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-브로모-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-메톡시-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8,9-디플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-3-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-메톡시-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-3-메톡시-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

2-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-2-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3,9-디메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

1,2,3,4-테트라히드로-8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8-플루오로-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조티아제핀-12(11H)-온,

8,9-디클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

7,8-디클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

9-트리플루오로메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-브로모-8-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

6-메틸-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3-클로로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

1-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

4-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온,

3,8-디플루오로-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온 및

3-플루오로-8-메틸-6H-[1]벤조티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀-12(11H)-온.

화학식 IB의 화합물은 Ra' 및 Rb'가 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬이며, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이고, R^3는 R^8이 히드록시알콕시알킬, 메틸 또는 에틸이고, b가 1인 화학식 2의 기인 축합 티오펜 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 수화물인 것이 바람직하다.

Ra'가 알킬이고, Rb'가 수소 또는 알킬이며, 고리 A는 알킬, 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택된 치환체를 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리이고, R^3는 R^8이 메틸이고, b가 1인 화학식 2의 기인 화학식 IB의 축합 티오펜 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 수화물인 것이 더욱 바람직하다.

화학식 IB의 바람직한 화합물은 하기의 화합물이고, 이때, 괄호안의 숫자는 실시예의 번호이다.

(125) 2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(130) 2-에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(138) 2,8-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(142) 8-메톡시-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(143) 2,6-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(145) 2,9-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(144) 2,3-디메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀,

(146) 8-클로로-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀, 및

(147) 8-플루오로-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀.

또한, 본 발명은 전술한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 수화물도 포함한다.

화학식 IIB의 바람직한 화합물은 Ra' 및 Rb'가 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소 또는 알킬이고, 고리 A는 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록실 및 알킬 할로겐화물로 구성된 군에서 선택된 서로 동일하거나 또는 상이한 치환체 1~4 종을 갖는 벤젠 고리 또는 치환체를 갖지 않는 벤젠 고리인 티에노벤즈옥사제피논 화합물이 바람직하다.

화학식 IIB의 바람직한 화합물에는 하기의 화합물이 있으며, 괄호속의 번호는 실시예의 번호이다.

(98) 2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(101) 2,3-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(102) 2,8-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(105) 8-클로로-2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(106) 8-플루오로-2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(107) 8-메톡시-2-메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(108) 2,6-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온,

(109) 2,9-디메틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온 및

(116) 2-에틸티에노[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-4(5H)-온.

화학식 I, 특히 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과의 염, 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 아스코르브산, 말레산, 구연산, 주석산, 푸마르산 등과의 염 등이 있다. 화학식 I, 특히 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 수화물 또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있으며, 이들의 수화물(1/2 수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물 등) 및 용매화물도 본 발명에 포함된다.

본 발명의 화합물이 비대칭 원소를 포함하고 있는 경우, 이들은 라세믹 화합물 또는 광학 활성 화합물의 형태로 얻을 수 있다. 본 발명의 화합물이 비대칭 원자 2 종 이상을 포함하는 경우, 이들은 각각의 부분입체이성체 또는 이의 혼합물의 형태로 얻을 수 있다. 또한, 본 발명은 이들 혼합물 및 각각의 이성체도 포함한다. 본 발명은 추가로 입체이성체를 포함한다.

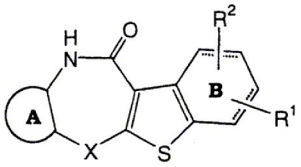
본 발명의 화합물의 합성법은 하기와 같다.

제법 1

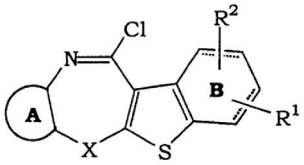
화학식 IA의 화합물의 합성법

하기 화학식 IIA의 벤조티오펜 화합물(이때, 각 치환체는 전술한 바와 같음)을 염화티오닐, 옥시염화인, 오염화인 등과 같은 적절한 염소화제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 실온~170℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 4A의 화합물을 얻었다. 얻은 화학식 4A의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물과 함께 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 실온~170℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 IA의 화합물을 얻었다.

화학식 IIA



화학식 4A



화학식 5

$H\text{-}R^3$

상기 화학식에서, R^3 및 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

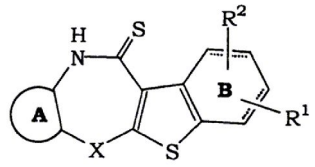
제법 2

화학식 IA의 화합물의 합성법

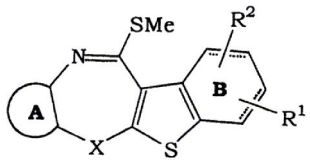
화학식 IIA의 벤조티오펜 화합물을 4황산2인, 라위슨(Lawesson) 제제 등과 같은 적절한 황산화제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 실온~170℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 7의 화합물을 얻었다. 얻은 화학식 7의 화합물을 메틸 요오드화물, 메틸 브롬화물 등과 같은 적절한 메틸화제와, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, N-메틸피롤리돈, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등의 유기 염기 또는, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기의 존재하에 또는 염기를 사용하지 않고 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 얻었다. 얻은 화학식 7 또는 화학식 8의 화합물을 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트

릴, N-메틸피롤리돈, 디클로로메탄, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 또는 용매를 사용하지 않고, 실온 ~170℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 얻었다.

화학식 7



화학식 8



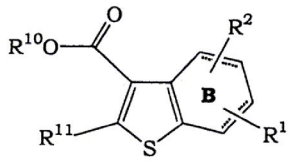
상기 화학식에서, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

기법 3

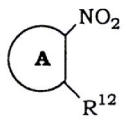
X가 NH, N-R^4, O 또는 S인 화학식 IA의 화합물의 합성법

하기 화학식 9의 벤조티오펜 화합물을 하기 화학식 10의 화합물과 함께 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 에탄올, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기의 존재하에 -20℃~170℃에서 1~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 11의 화합물을 얻었다.

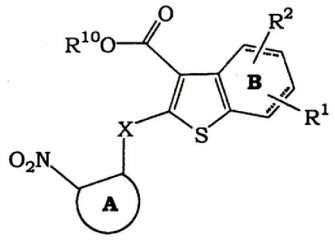
화학식 9



화학식 10



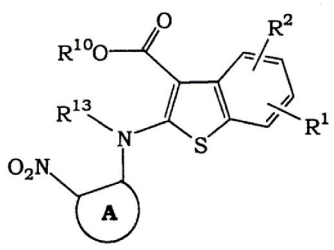
화학식 11



상기 화학식에서, R^{10}은 알킬이고, R^{11}은 할로겐이며, R^{12}는 NH_2, NH-R^4, OH 또는 SH이고, 고리 A 및 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

X가 NH 또는 N-R^4인 화학식 11의 화합물인 하기 화학식 11a의 화합물은 하기와 같은 기법으로 합성할 수 있다.

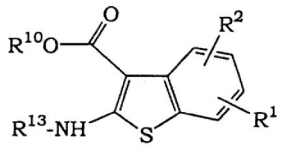
화학식 11a



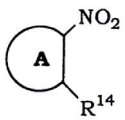
상기 화학식에서, R^{13}은 수소 또는 알킬이며, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

예를 들면, 하기 화학식 12의 벤조티오펜 화합물을 하기 화학식 13의 화합물과 함께, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 에탄올, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기의 존재하에 -20℃～170℃에서 1～24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 11a의 화합물을 얻었다.

화학식 12



화학식 13



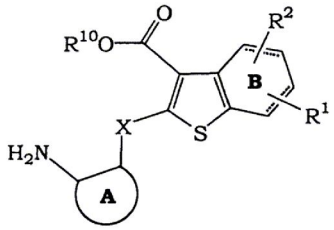
상기 화학식에서, R^{14}는 할로겐이고, 고리 A 및 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

특히, 화학식 11a의 화합물의 경우, R^{13}이 알킬인 화합물은 R^{13}이 수소인 화합물을 후술될 화학식 6의 알킬 할로겐화물과 함께, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨,

탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아민 등과 같은 무기 염기의 존재하에 실온~170℃에서 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 11의 화합물은 수소와 함께 보통의 표준압~100 atm하에 에탄올, 메탄올, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 아세트산, 물과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 팔라듐-탄소, 팔라듐 블랙, 수산화팔라듐, 래니 니켈, 산화백금 등과 같은 적절한 금속 촉매의 존재하에 실온~150℃에서, 1~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 14의 화합물을 얻는다.

화학식 14

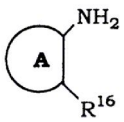


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

또한, 화학식 14의 화합물은 화학식 11의 화합물을 철, 아연, 염화주석(II) 등과 같은 적절한 무기 제제와 함께, 에탄올, 메탄올, 1.4-디옥산, 디메틸포름아미드, 아세트산, 물과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 염산, 아세트산 등과 같은 적절한 산의 존재하에 -20℃~150℃에서, 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

또한, 화학식 14의 화합물중에서, X가 S 또는 O인 화합물은 또한 화학식 9의 화합물을 하기 화학식 25의 화합물과 함께, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 에탄올, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기의 존재하에 -20℃~150℃에서 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 25



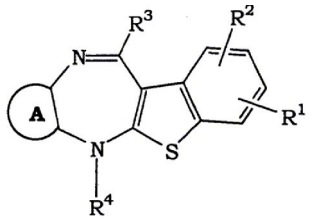
상기 화학식에서, R^{16}은 OH 또는 SH이고, 고리 A는 전술한 바와 같다.

얻은 화학식 14의 화합물을 화학식 5의 화합물과 함께, 아니솔, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 니트로벤젠, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 사염화티탄, 사염화주석, 염화알루미늄 등과 같은 적절한 루이스산의 존재하에 실온~170℃에서 1~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 얻는다.

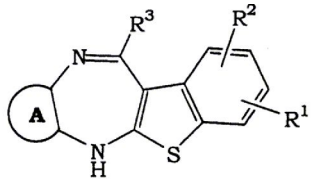
제법 4

X가 N-R^4인 화학식 IA의 화합물인 하기 화학식 IAa의 화합물은 하기 화학식 IAb의 벤조티오펜 화합물과, 하기 화학식 6의 알킬 할로겐화물과 함께, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기의 존재하에 실온~170℃에서 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IAa



화학식 IAb



화학식 6

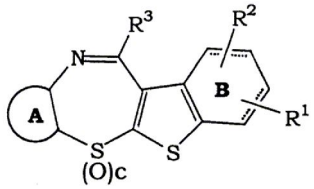
$Hal-R^4$

상기 화학식에서, Hal은 할로겐이고, R^4 및 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

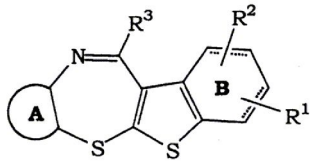
제법 5

화학식 IA에서 X가 SO 또는 SO_2인 화합물인 하기 화학식 IAc의 화합물은 하기 화학식 IAd의 벤조티오펜 화합물을 과산화수소, m-클로로퍼벤조산, 과요오드산나트륨, 과브롬산나트륨 등과 같은 산화제와 함께 물, 에탄올, 아세트산, 포름산, 디클로로메탄, 클로로포름과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고 -78℃～120℃의 온도에서, 1～24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IAc



화학식 IAd



상기 화학식에서, c는 1 또는 2이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 6

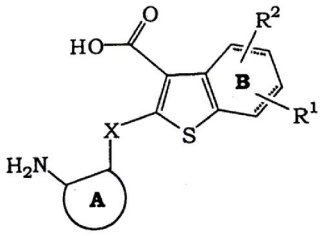
화학식 IIA의 화합물의 합성

화학식 14의 화합물을 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기와 함께 또는 사염화티탄, 사염화주석, 염화알루미늄, 삼불화붕소 등과 같은 적절한

루이스산, 황산, 인산 등과 같은 적절한 산과 함께, 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 디메틸 설폭시드, N,N-디메틸포름아미드, 벤젠, 톨루엔, 크실렌과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 실온~170℃의 온도에서, 1~24 시간동안 반응시켜 화학식 IIA의 화합물을 얻었다.

화학식 14의 화합물은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화바륨 등과 같은 적절한 무기 염기와 함께 메탄올, 에탄올, 물, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 실온~150℃의 온도에서 1~24 시간동안 반응시켜 하기 화학식 15의 화합물을 얻었다.

화학식 15



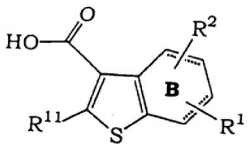
상기 화학식에서, 각 치환체는 전술한 바와 같다. 화학식 15의 얻은 화합물을 디시클로헥실카르보디이미드, 디이소프로필카르보디이미드, N-에틸-N'-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드, 디에틸포스포릴 아지드, 디페닐포스포릴 아지드 등과 같은 적절한 축합제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 피리딘과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 실온~100℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 IIA의 화합물을 얻는다.

제법 7

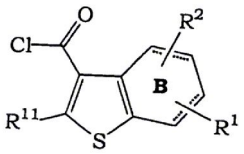
화학식 IIA의 화합물의 합성법

하기 화학식 16의 화합물을 염화티오닐, 옥시염화인, 오염화인, 염화옥살릴 등과 같은 적절한 염소화제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 실온~170℃의 온도에서, 1 시간~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 17의 화합물을 얻는다.

화학식 16

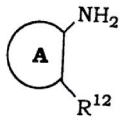


화학식 17

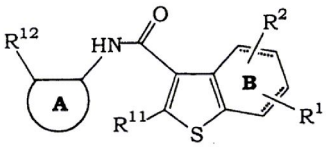


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다. 얻은 화학식 17의 화합물은 하기 화학식 18의 화합물과 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 피리딘과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 무기 염기의 존재하에 실온~170℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 19의 화합물을 얻는다.

화학식 18



화학식 19



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

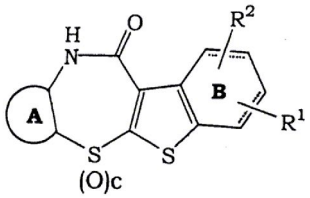
또한, 화학식 19의 화합물은 화학식 16의 화합물을 화학식 18의 화합물과 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 피리딘과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 디시클로헥실카르보디이미드, 디이소프로필카르보디이미드, N-에틸-N'-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드, 디에틸포스포릴 아지드, 디페닐포스포릴 아지드 등과 같은 적절한 축합제의 존재하에, 실온~100℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

얻은 화학식 19의 화합물은 메탄올, 에탄올, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 헥사메틸인 트리아미드, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등의 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨 등과 같은 무기 염기의 존재하에 실온~170℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIA의 화합물을 얻을 수 있다.

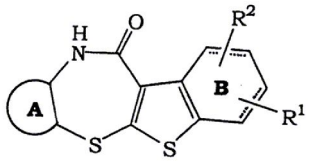
제법 8

화학식 IIA에서 X가 SO 또는 SO_2인 화합물인 하기 화학식 IIAa의 화합물은 하기 화학식 IIAb의 벤조티오펜 화합물을 과산화수소, m-클로로퍼벤조산, 과요오드산나트륨, 과브롬산나트륨 등과 같은 산화제와 함께, 물, 에탄올, 아세트산, 포름산, 디클로로메탄, 클로로포름 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에 또는 용매를 사용하지 않고, -78℃~120℃에서 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IIAa



화학식 IIAb

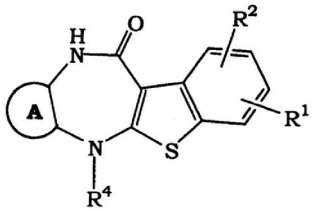


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

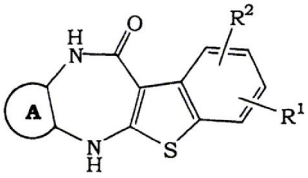
제법 9

화학식 IIA에서 X가 N-R^4인 화합물인 하기 화학식 IIAc의 화합물은 예를 들면 하기 화학식 IIAd의 벤조티오펜 화합물을 화학식 6의 알킬 할로겐화물과 함께, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드 등과 같은 무기 염기의존재하에 실온~170℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IIAc



화학식 IIAd

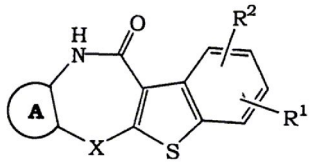


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

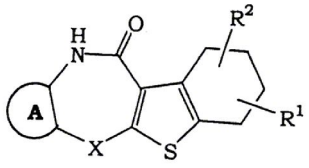
제법 10

화학식 IIA에서, 고리 B가 벤젠 고리인 하기 화학식 IIAe의 화합물(단, X가 NH인 화합물은 제외)은 하기 화학식 IIAf의 1,2,3,4-테트라히드로벤조티오펜 화합물을 황, N-브로모숙신이미드, N-클로로숙신이미드, N-요오도숙신이미드, 디클로로디시아노-p-벤조퀴논과 같은 적절한 산화제 또는 팔라듐-탄소, 수산화팔라듐, 팔라듐 블랙, 산화백금 등과 같은 적절한 귀금속 촉매와 함께 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 클로로포름, 사염화탄소, 1,4-디옥산과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 또는 용매를 사용하지 않고 0℃~250℃의 온도에서, 1~48 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IIAe



화학식 IIAf

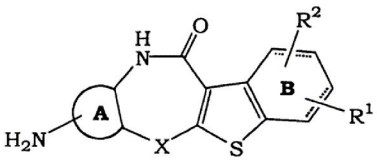


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

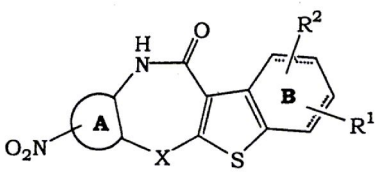
제법 11

화학식 IIA에서 고리 A상의 치환체가 아미노인 화합물인 화학식 IIAg의 화합물은 화학식 IIA에서 고리 A상의 치환체가 니트로인 하기 화학식 IIAh의 화합물을 수소와 함께, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디옥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등의 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 촉매로서 팔라듐-탄소, 수산화팔라듐, 산화백금 등을 사용하여 0℃～100℃의 온도에서, 표준압～100 atm의 압력에서 10 분～24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IIAg



화학식 IIAh

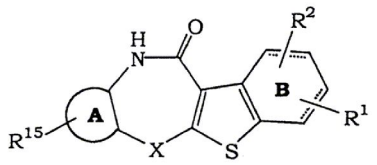


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 12

화학식 IIA에서 고리 A상의 치환체가 시아노 또는 할로겐인 화합물인 화학식 IIAi의 화합물은 화학식 IIAg의 화합물을 물, 묽은 염산 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매중에서 아질산나트륨 등을 사용하여 -10℃～실온에서 디아조화시키고, 이를 플루오로붕산, 불화수소-피리딘, 염화나트륨, 염화구리, 브롬화나트륨, 브롬화구리, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 등과 함께 -10℃～100℃의 온도에서 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IIAi



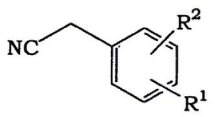
상기 화학식에서, R^{15}는 불소, 염소, 브롬, 요오드 또는 시아노이며, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 13

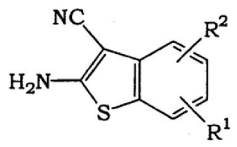
X가 NH이고 고리 B에서 점선 및 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 화학식 IA의 화합물의 합성법

출발 물질로서 하기 화학식 20의 시안화벤질 화합물을 사용하고, 일본 특허 공개 공보 제7-89965호에 기재된 방법에 의해 하기 화학식 21의 벤조티오펜 화합물을 얻었다.

화학식 20



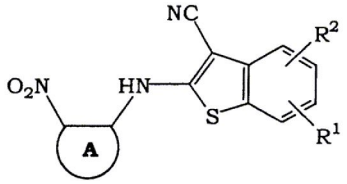
화학식 21



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

얻은 화학식 21의 화합물은 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 에탄올, 1,4-디옥산 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬 등과 같은 무기 염기의 존재하에 -50℃～170℃의 온도에서, 1～24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 22의 화합물을 얻었다.

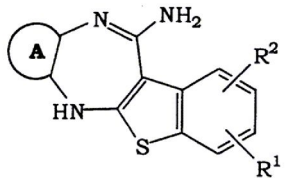
화학식 22



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

얻은 화학식 22의 화합물은 철, 아연, 주석(II) 염화물 등과 같은 적절한 환원제와 함께, 에탄올, 메탄올, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 아세트산, 물 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 염산, 황산, 질산, 인산, 아세트산 등과 같은 적절한 산의 존재하에 -20℃～150℃의 온도에서, 1～24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 23의 화합물 또는, 염산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산과의 염을 얻었다.

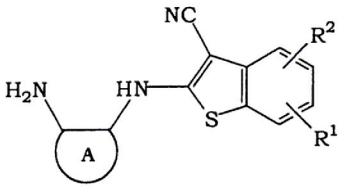
화학식 23



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 23의 화합물은 화학식 22의 화합물을 수소와 함께 표준압～100 atm의 압력에서, 에탄올, 메탄올, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 아세트산, 물 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 팔라듐-탄소, 팔라듐 블랙, 수산화팔라듐, 래니 니켈, 산화백금 등과 같은 적절한 금속성 촉매의 존재하에 실온～150℃의 온도에서, 1～24 시간 동안 반응시키거나 또는, 중아황산나트륨, 철, 아연, 주석(II) 염화물 등과 같은 적절한 환원제와 함께 또는 중성의 조건하에서 -20℃～150℃의 온도에서, 1～24 시간 동안 반응시켜 얻은 하기 화학식 24의 화합물을 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디메틸 설폭시드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 에탄올, 메탄올, 아세트산, 물 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 염산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 적절한 무기 산의 존재 또는 부재하에 실온～180℃의 온도에서, 1～24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 24

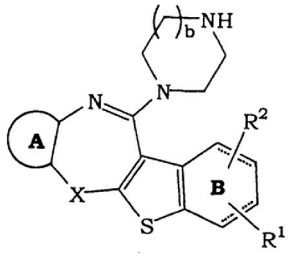


얻은 화학식 23의 화합물을 화학식 1, 2, 3, 26, 27, 28, 29 또는 30의 화합물과 함께 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디메틸 설폭시드, N,N-디메틸포름아미드 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 또는 용매를 사용하지 않고 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 적절한 유기 염기 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨 등과 같은 무기 염기의 존재하에 또는 염기의 부재하에 실온~180℃의 온도에서 1~20 시간 동안 반응시켜 X가 NH이고 고리 B에서 점선 및 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 화학식 IA의 화합물을 얻는다.

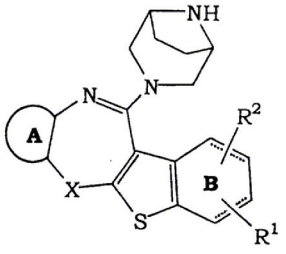
제법 14

화학식 IA의 화합물중에서 R^3가 화학식 2 또는 3이고, R^8 또는 R^9가 수소인 화학식 IAe 및 IAf의 화합물은 R^3가 화학식 (2a), (2b), (3a) 또는 (3b)의 알콕시카르보닐 또는 아실인 화합물을 에탄올, 메탄올, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 물 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 염산, 황산 등과 같은 무기 산 또는 아세트산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 유기 산의 존재하에 0℃~150℃의 온도에서, 1~18 시간동안 반응시켜 얻을 수 있다.

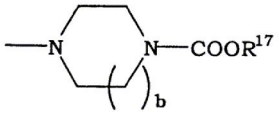
화학식 IAe



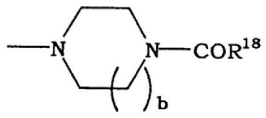
화학식 IAf



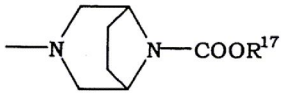
화학식 2a



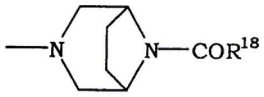
화학식 2b



화학식 3a



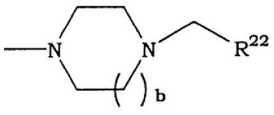
화학식 3b



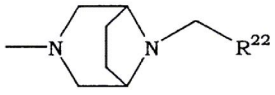
상기 화학식에서, R^{17}은 알킬 또는 아랄킬이고, R^{18}은 알킬 또는 아릴이고, b는 전술한 바와 같으나, X가 NH인 경우, 점선 및 실선으로 나타낸 결합은 단일 결합이 아니다.

화학식 IAe 및 IAf의 화합물은 하기 화학식 2c 및 3c의 화합물을 수소와 함께 표준압~100 atm의 압력에서, 에탄올, 메탄올, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 아세트산, 물 등과 같이 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 팔라듐-탄소, 팔라듐 블랙, 수산화팔라듐, 라니 니켈, 산화백금 등과 같은 적절한 금속성 촉매의 존재하에 실온~150℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 2c



화학식 3c

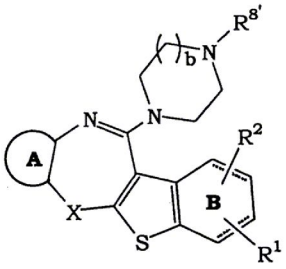


상기 화학식에서, R^{22}는 아릴이고, b는 전술한 바와 같다.

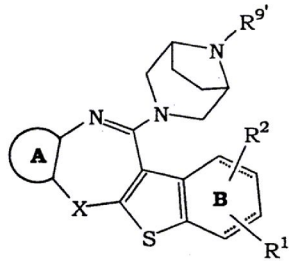
제법 15

화학식 IA의 화합물 중에서 R^{3}가 화학식 2 또는 화학식 3이고, R^{8} 및 R^{9}는 아실 또는 알콕시카르보닐인 하기 화학식 IAg 및 화학식 IAh의 화합물은 화학식 IAe 및 화학식 IAf(이때, R^{8} 또는 R^{9}은 수소임)의 화합물과 하기 화학식 31의 아실 할로겐화물, 또는 하기 화학식 32의 산 무수물과 같은 적절한 아실화제와 또는 알콕시카르보닐화제로서 하기 화학식 33의 에스테르 할로겐화물과 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디메틸아미노피리딘, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아민 등과 같은 염기성 제제의 존재하에, -50℃~150℃의 온도에서, 10 분~15 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IAg



화학식 IAh



화학식 31

Hal-CO-R^{19}

화학식 32

$(R^{19}CO)_2O$

화학식 33

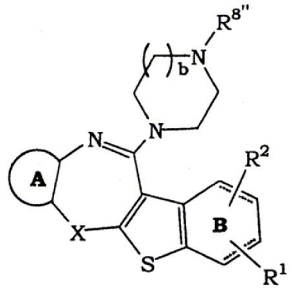
Hal-COOR^{20}

상기 화학식에서, $R^{8'}$ 및 $R^{9'}$은 각각 아실 또는 알콕시카르보닐이고, 기타의 치환체는 전술한 바와 같으나, X가 NH인 경우, 점선 및 실선으로 나타낸 결합은 단일 결합이 아니며, Hal은 할로겐이고, R^{19}은 알킬 또는 아릴이며, R^{20}은 알킬 또는 아랄킬이다.

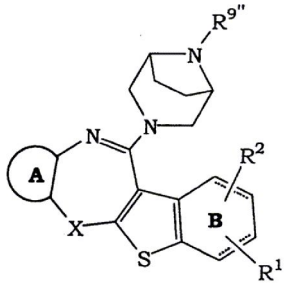
제법 16

화학식 IA의 화합물 중에서 R^3는 화학식 2 또는 화학식 3의 기이고, R^8 및 R^9은 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 알콕시알킬인 하기 화학식 IAi 및 화학식 IAj의 화합물은 화학식 IAe의 화합물 및 화학식 IAf(이때, R^8 또는 R^9은 수소임)의 화합물을 하기 화학식 34의 화합물과 같은 적절한 알킬화제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디메틸아미노피리딘, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 알콕시드, 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아민 등과 같은 염기성 제제의 존재하에, -50℃~200℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 IAi



화학식 IAj



화학식 34

Hal-R^{21}

상기 화학식에서, $R^{8'}$ 및 $R^{9'}$은 각각 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 알콕시알킬이며, 기타의 치환체는 전술한 바와 같으나, X가 NH인 경우, 점선 및 실선으로 나타낸 결합은 단일 결합이 아니고, Hal은 할로겐이며, R^{21}은 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 알콕시알킬이다.

제법 17

화학식 IA의 화합물중에서, R^3가 화학식 27, 화학식 28, 화학식 29 또는 화학식 30의 기인 화합물은 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3 또는 화학식 26의 해당 화합물을 수성 과산화수소, m-클로로퍼벤조산, t-부틸히드로퍼옥시드 등과 같은 적절한 산화제와 함께, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디메톡시에탄, 벤젠, 톨루엔, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 메탄올, 에탄올, 물과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, -30℃～130℃의 온도에서, 10 분～12 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

제법 18

화학식 IIA의 화합물 중에서, X는 O, S, SO 또는 SO_2이고, 고리 B에서 점선과 실선으로 나타낸 결합이 이중 결합인 X가 O, S, SO 또는 SO_2이고, 고리 B에서 점선과 실선으로 나타낸 결합이 단일 결합인 화학식 IIA의 화합물을 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디메틸 설폭시드, N,N-디메틸포름아미드와 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논, 클로라닐, 이산화망간, 과산화니켈, 팔라듐-탄소, 테트라아세트산납 등과 같은 적절한 산화제의 존재하에 실온～200℃의 온도에서, 1 시간～24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

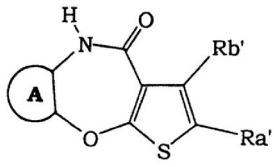
제법 19

화학식 IB의 화합물의 합성법

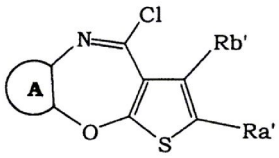
하기 화학식 IIB의 티에노벤즈옥사제피논 화합물은 염화티오닐, 옥시염화인, 오염화인 등과 같은 적절한 염소화제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고 실온～170℃의 온도에서 1～24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 4B의 화합물을 얻는다. 그후, 화학식 4B의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물과 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고 실온～170℃의 온도에서

1~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 얻는다.

화학식 IIB



화학식 4B



화학식 5

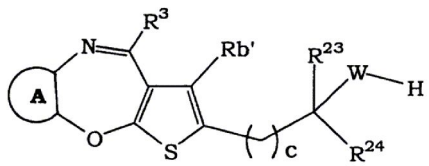
$H-R^3$

상기 화학식에서, R^3 및 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 20

화학식 IB의 화합물 중에서 Ra'가 히드록시알킬, 아미노알킬 또는 모노알킬아미노알킬인 하기 화학식 IBa의 화합물의 합성법

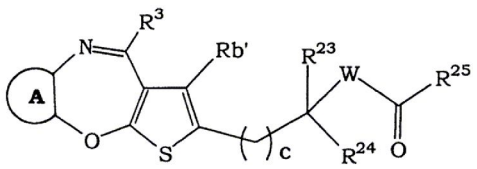
화학식 IBa



상기 화학식에서, W는 1 개의 C_1-C_5 알킬 또는 수소와 결합된 질소 원자 또는 산소 원자이고, R^{23} 및 R^{24}는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 각각은 수소, C_1-C_4 알킬 등이고, c는 0~4의 정수이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

예를 들면, 제법 19에 의해 합성된 하기 화학식 IBb(이때, Ra'는 아실옥시알킬 또는 아실아미노알킬임)의 화합물을 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아등과 같은 염기 또는 염산, 브롬화수소산, 아세트산, 포름산, 황산 등과 같은 산의 존재하에, 물 또는 물과 적절한 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 피리딘, 디옥산 등의 혼합 용매 중에서, 실온~100℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IBa의 화합물을 얻는다.

화학식 IBb

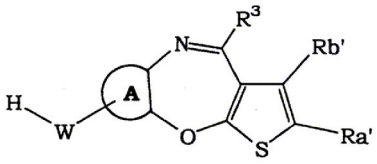


상기 화학식에서, R^{25}는 수소 또는 C_1-C_4 알킬 등이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 21

화학식 IB의 화합물 중에서 고리 A에서의 치환체가 히드록시, 아미노 또는 모노알킬아미노인 하기 화학식 IBc의 화합물의 합성법

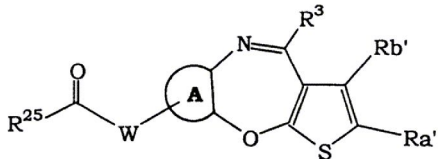
화학식 IBc



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

예를 들면, 화학식 IB의 화합물 중에서 고리 A에서의 치환체가 아실옥시 또는 아실아미노인 하기 화학식 IBd의 화합물은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아 등과 같은 염기 또는, 염산, 브롬화수소산, 아세트산, 포름산, 황산 등과 같은 산과 함께 물 또는 물과 적절한 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 피리딘, 디옥산 등의 혼합 용매 중에서, 실온~100℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IBc의 화합물을 얻는다.

화학식 IBd

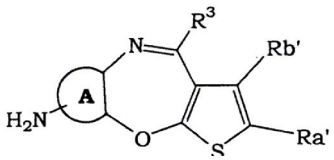


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 22

화학식의 화합물 중에서 IB 고리 A에서의 치환체가 아미노인 하기 화학식 IBe의 화합물의 합성법

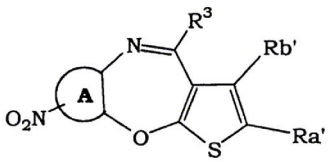
화학식 IBe



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 IB의 화합물 중에서 고리 A에서의 치환체가 니트로이고, 제법 19에 의해 합성된 화합물인 하기 화학식 IBf의 화합물을 수소와 함께, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디옥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 촉매로서 팔라듐-활성탄, 수산화팔라듐, 산화백금 등을 사용하여 0℃~100℃에서 표준압~100 atm의 압력에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 화학식 IBe의 화합물을 얻는다.

화학식 IBf



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

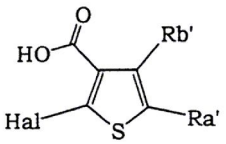
제법 23

화학식 IIB의 화합물의 합성법

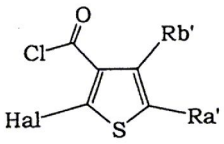
하기 화학식 35의 2-할로게노-3-티오펜카르복실산 유도체를 염화티오닐, 옥시염화인, 오염화인, 염화옥

살릴 등과 같은 적절한 염소화제와 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고 실온 ~170℃의 온도에서 1~24 시간 동안 반응시켜 화학식 36의 화합물을 얻는다.

화학식 35



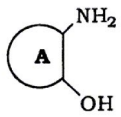
화학식 36



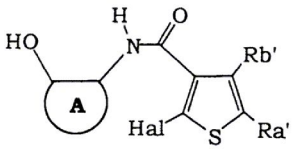
상기 화학식에서, Hal은 할로겐이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

얻은 화학식 36의 화합물을 하기 화학식 37의 화합물과 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 피리딘 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 무기 염기의 존재하에, 실온~170℃의 온도에서 10 분~24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 38의 화합물을 얻는다.

화학식 37



화학식 38



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

또한, 화학식 38의 화합물은 화학식 35의 화합물과 화학식 37의 화합물을 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 피리딘 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매중에서 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 디시클로헥실카르보디이미드, 디이소프로필카르보디이미드, N-에틸-N'-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드, 디에틸포스포릴 아지드, 디페닐포스포릴 아지드 등과 같은 적절한 축합제와 함께 실온~100℃의 온도에서, 10 분~24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

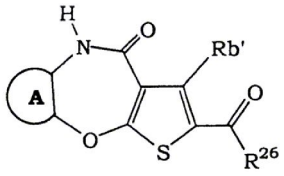
얻은 화학식 38의 화합물은 메탄올, 에탄올, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 헥사메틸인 트리아미드, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매중에서 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨 등 또는 금속 알콕시드 또는 나트륨 에톡시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등과 같은 무기 염기의 존재하

에, 실온～170℃의 온도에서 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIB의 화합물을 얻는다.

제법 24

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 포르밀을 제외한 아실인 하기 화학식 IIBa의 화합물의 합성법

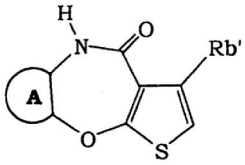
화학식 IIBa



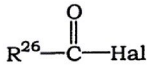
상기 화학식에서, R^{26}은 C_1-C_4 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 수소이고 제법 23에 의해 합성한 하기 화학식 IIBb의 화합물은 하기 화학식 39의 화합물 또는 하기 화학식 40의 화합물을 염화알루미늄 등의 존재하에, 니트로벤젠, 헥산, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 0℃～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBa의 화합물을 얻는다.

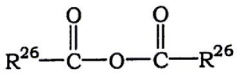
화학식 IIBb



화학식 39



화학식 40

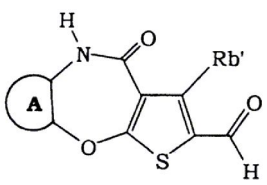


상기 화학식에서, R^{26} 및 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 25

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 포르밀인 화학식 IIBc의 화합물의 합성법

화학식 IIBc



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

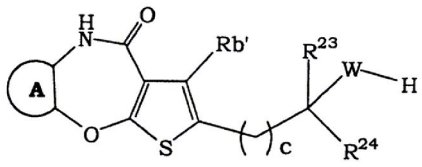
화학식 IIBc의 화합물은 화학식 IIBb의 화합물을 염화알루미늄 등과 니트로벤젠, 헥산, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 디클로로메틸메틸 에테르 등의 존재하에 0℃～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

또한, 화학식 IIBc의 화합물은 화학식 IIBb의 화합물을 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸포름아닐리드, N-메틸모르폴린, N,N-디이소프로필포름아미드 등과, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 헥사메틸인 트리아미드, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서 또는 용매를 사용하지 않고, 옥시염화인, 포스겐, 염화옥살릴, 염화티오닐 등과 같은 할로겐화제의 존재하에 0℃～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 얻을 수 있다.

제법 26

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 히드록시알킬, 아미노알킬 또는 모노알킬아미노알킬인 하기 화학식 IIBd의 화합물의 합성법

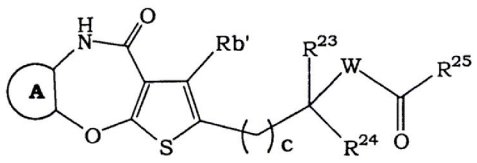
화학식 IIBd



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 아실옥시알킬 또는 아실아미노알킬이고, 하기의 제법 36에 의해 합성되는 하기 화학식 IIBe의 화합물은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아 등과 같은 염기 또는 염산, 브롬화수소산, 아세트산, 포름산, 황산 등과 같은 산과 함께, 물 및, 물과 적절한 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 피리딘, 디옥산 등의 혼합 용매와 같은 적절한 용매 중에서, 실온～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 IIBd의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 IIBe

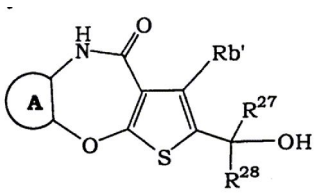


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 27

화학식 IIB의 화합물 중에서, Ra'가 히드록시알킬인 하기 화학식 IIBf의 화합물의 합성법

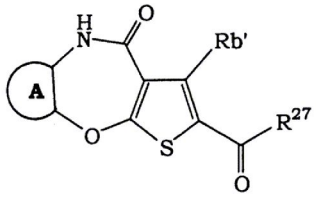
화학식 IIBf



상기 화학식에서, R^{27} 및 R^{28}은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 이들 각각은 C_1-C_4 알킬이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

예를 들면, 하기 화학식 IIBg의 화합물을 하기 화학식 41의 화합물과 같은 알킬 금속 화합물과, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 디클로로에탄과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 등과 같은 적절한 용매 중에서, 0℃～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBf의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 IIBg



화학식 41

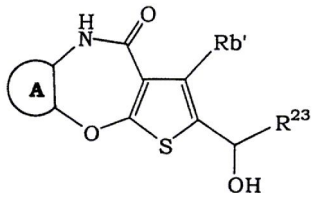
$R^{28}MgBr$

상기 화학식에서, R^{28}은 C_1-C_4 알킬이고, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 28

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 히드록시알킬인 하기 화학식 IIBh의 화합물의 합성법

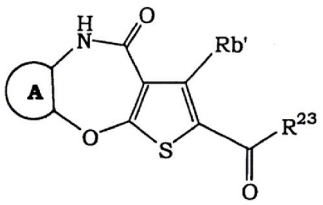
화학식 IIBh



상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

예를 들면, 하기 화학식 IIBi의 화합물은 수소화붕소나트륨, 수소화리튬알루미늄 등과 함께, 메탄올, 에탄올, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 0℃～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBh의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 IIBi

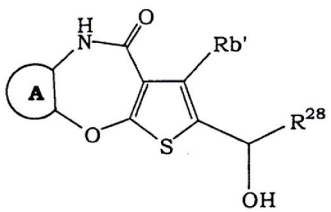


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 29

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 히드록시알킬인 하기 화학식 IIBj의 화합물의 합성법

화학식 IIBj



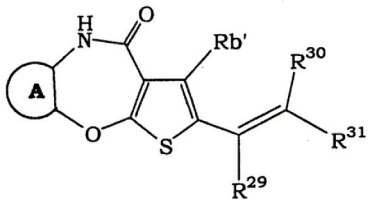
상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

예를 들면, 화학식 IIBc의 화합물을 화학식 41의 화합물과 함께, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 0℃～100℃의 온도에서, 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBj의 화합물을 얻을 수 있다.

제법 30

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 알케닐인 화학식 IIBk의 화합물의 합성법

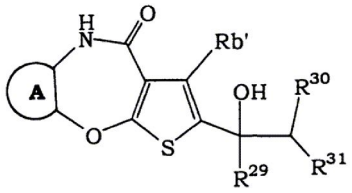
화학식 IIBk



상기 화학식에서, R^{29}, R^{30} 및 R^{31}은 서로 동일하거나 또는 상이하며, 이들 각각은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 IIB의 화합물 중에서, Ra'가 히드록시알킬인 하기 화학식 IIBl의 화합물은 메탄올, 에탄올, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, N-메틸피롤리돈, 헥사메틸인 트리아미드, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 염산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 트리플루오로아세트산 등과 같은 산의 존재하에 실온～190℃의 온도에서 반응시켜 화학식 IIBk의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 IIBl

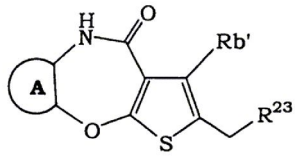


상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 31

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 알킬인 화학식 IIBm의 화합물의 합성법

화학식 IIBm



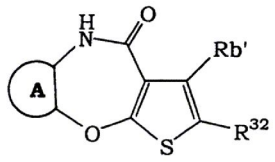
상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 IIBi의 화합물을 트리에틸실란, 수소화리튬알루미늄 등과 함께, 트리플루오로아세트산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 0℃～100℃의 온도에서 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBm의 화합물을 얻을 수 있다.

제법 32

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 메틸이 아닌 알킬인 화학식 IIBn의 화합물의 합성법

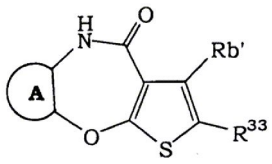
화학식 IIBn



상기 화학식에서, R^{32}는 C_2-C_5 알킬이고, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 알케닐인 하기 화학식 IIBo의 화합물을 수소와 함께, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디옥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 촉매로서 팔라듐-활성탄, 수산화팔라듐, 산화백금을 사용하여 0℃～100℃의 온도에서 표준압～100 atm의 압력에서 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBn의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 IIBo

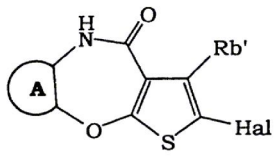


상기 화학식에서, R^{33}은 C_2-C_5 알케닐이고, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.

제법 33

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 할로겐인 화학식 IIBp의 화합물의 합성법

화학식 IIBp



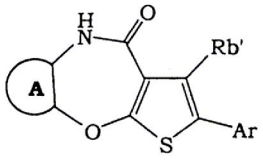
상기 화학식에서, 각각의 치환체는 전술한 바와 같다.

하기 화학식 IIBb의 화합물을 불소, 염소, 브롬, 요오드, 일염화요오드, N-브로모숙신이미드, N-요오도숙신이미드 등과 함께, 아세트산, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디옥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같이 반응에 불리한 영향을 주지 않는 용매 또는 임의로 혼합된 용매 중에서, 실온～100℃의 온도에서 10 분～24 시간 동안 반응시켜 화학식 IIBp의 화합물을 얻을 수 있다.

제법 34

화학식 IIB의 화합물 중에서 Ra'가 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 IIBq의 화합물의 합성법

화학식 IIBq



상기 화학식에서, Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 기타의 치환체는 전술한 바와 같다.