世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 **C07D 495/04, A61K 31/55**	**A1**	(11) 国際公開番号	**WO99/11647**
		(43) 国際公開日	1999年3月11日(11.03.99)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03915

(22) 国際出願日 1998年8月31日(31.08.98)

(30) 優先権データ

特願平9/236700	1997年9月2日(02.09.97)	JP
特願平9/277771	1997年10月9日(09.10.97)	JP
特願平10/165725	1998年6月12日(12.06.98)	JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
吉富製薬株式会社
(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP]
〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
清尾康志(SEIO, Koji)[JP/JP]
田中　寛(TANAKA, Hiroshi)[JP/JP]
小原利行(KOHARA, Toshiyuki)[JP/JP]
橋本謙二(HASHIMOTO, Kenji)[JP/JP]
藤村成剛(FUJIMURA, Masatake)[JP/JP]
堀内秀記(HORIUCHI, Hideki)[JP/JP]
〒358-0026 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号
吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP)

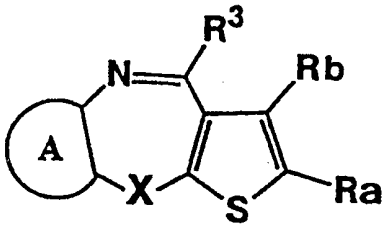
安松　浩(YASUMATSU, Hiroshi)[JP/JP]
木村是一(KIMURA, Koreichi)[JP/JP]
〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地
吉富製薬株式会社 九州研究所内 Fukuoka, (JP)
(74) 代理人
弁理士　高島　一(TAKASHIMA, Hajime)
〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル)
Osaka, (JP)

(81) 指定国　AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類
国際調査報告書
請求の範囲の補正の期限前の公開；補正書受領の際には再公開される。

(54)Title: FUSED THIOPHENE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54)発明の名称 縮合チオフェン化合物およびその医薬用途



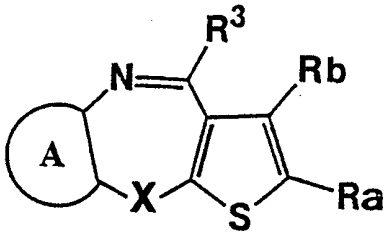
(I)

(57) Abstract

Fused thiophene compounds represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same, wherein each symbol is as defined in the description. The compounds of general formula (I) are useful as novel antipsychotics which are efficacious against both of positive and negative symptoms of schizophrenia, exhibit little side effects such as extrapyramidal motility disturbance, and have little severe side effects such as granulocytopenia. These compounds are also useful as remedies for dementia of Alzheimer type and periodic psychosis.

(57)要約

一般式（Ｉ）



(I)

（式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。）

により表される縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

一般式（Ｉ）で表される本発明の化合物は、精神分裂病の陽性症状、陰性症状の双方に有効で、錐体外路系運動障害等の副作用が少なく、顆粒球減少症等の重篤な副作用の少ない新規抗精神病薬として有用である。また当該化合物はアルツハイマー型痴呆症、そう鬱病の治療薬としても有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボズニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィェトナム
YU ユーゴースラビア
ZW ジンバブエ

明細書

縮合チオフェン化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は精神分裂病、アルツハイマー型痴呆症、そう鬱病等の治療に有用な縮合チオフェン化合物、その医薬用途およびその合成中間体に関する。

背景技術

精神分裂病は全人口に対し、約１％の高頻度で発症する精神疾患である。また多くの場合にその予後が不良であることから患者やその家族は長期にわたって大きな負担を強いられる。そのため精神分裂病の発症原因やその治療薬の開発について多くの研究が行われてきた。

精神分裂病の発症原因の仮説として最初に提唱されたのはドーパミン過剰仮説である。この仮説をもとに、これまでに種々のドーパミン受容体阻害作用を有する化合物が抗精神病薬として開発され、一定の治療効果を収めてきた。

精神分裂病の症状には妄想、幻覚等を主とする陽性症状、社会的引きこもり、感情鈍麻等を主とする陰性症状、さらに記憶、学習障害等の認知機能障害等がある。ドーパミン受容体阻害を主作用とする、いわゆる定型抗精神病薬は陽性症状に対しては比較的有効であるが、陰性症状や認知機能障害に対しては有効ではない。また定型抗精神病薬の使用にあたっては、そのドーパミン受容体阻害作用に起因する錐体外路系の副作用（ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジア等）が避けられない。これらの問題点はすなわちドーパミン過剰仮説のみに基づく抗精神病薬の開発の限界を示している。

以上の問題点を克服するために、ドーパミン受容体阻害作用に代わり、セロトニン受容体阻害作用を主作用として有する抗精神病薬、いわゆるセロトニン－ドーパミンアンタゴニスト（ＳＤＡ）が研究、開発された。ＳＤＡの代表的な抗精神病薬としては例えばリスペリドン、セロクエル等がある。しかしながら、陰性症状や認知機能障害に対する有効性、あるいは錐体外路系副作用〔アメリカン・ジャーナル・オブ・サイキエートリー１５１，８２５（１９９４）〕の問題点は

完全に克服されている訳ではない。

ドーパミン過剰仮説、セロトニン／ドーパミン仮説に代わる精神分裂病の病因仮説のひとつがグルタミン酸神経機能低下仮説〔トレンズ・イン・ニューロサイエンス１３，２７２（１９９０）〕である。この仮説は（１）ＮＭＤＡ（Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸）受容体の阻害薬であるフェンシクリジン（ＰＣＰ）が人に対して陽性症状、陰性症状も含めた精神分裂病類似の精神症状をひきおこすこと〔アメリカン・ジャーナル・オブ・サイキエートリー１３５，１０８１（１９７８）、同左１４８，１３０１（１９９１）〕や、（２）精神分裂病患者の大脳皮質でグルタミン酸神経系の反応性が低下していること〔ニューロサイエンス・レターズ１２１，７７（１９９１）〕、（３）同じくグルタミン酸神経系に存在するＮＭＤＡ受容体数が代償的に増加していること〔ライフ・サイエンス５５，１６８３（１９９４）〕、（４）グリシン、Ｄ－シクロセリン等のＮＭＤＡ受容体アゴニストが精神分裂病の陰性症状の改善に有効であること〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・サイキエートリー１６９，６１０（１９９６）、アメリカン・ジャーナル・オブ・サイキエートリー１５２，１２１３（１９９５）同左１５１，１２３４（１９９４）〕、等から支持されている。

クロザピンやオランザピンは精神分裂病の陽性症状のみならず、陰性症状にも有効であること〔サイコファーマコロジー６３，５１（１９９２）、ニューロサイコファーマコロジー１４，１１１（１９９６）〕を特徴とする非定型抗精神病薬である。これらの非定型抗精神病薬はＰＣＰやＭＫ－８０１（dizocilpine maleate)といったＮＭＤＡ受容体阻害薬によるグルタミン酸神経系の機能低下の結果、実験動物に誘発される異常行動〔サイコファーマコロジー１２０，６７（１９９５）、同左、１２９，７９（１９９７）、ファーマコロジー，バイオケミストリー・アンド・ビヘイヴィアー４７，５７９（１９９４）〕や生理機能異常〔サイコファーマコロジー１１１，３３９（１９９３）、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス２７１，７８７（１９９４）〕を抑制し、その抑制能力はしばしば定型抗精神病薬と比較し

て強力である。つまり、非定型抗精神病薬の優れた臨床効果は従来のドーパミン受容体阻害作用、セロトニン受容体阻害作用に加えて、グルタミン酸神経系の機能低下を改善する作用に依っている可能性がある。

ＮＭＤＡ受容体阻害薬により誘発される神経生理機能異常のひとつに、ＮＭＤＡ受容体阻害薬誘発神経毒性〔アーカイブ・オブ・ジェネラル・サイキエートリー５２，９９８（１９９５）〕があり、ＭＫ－８０１誘発神経毒性についてよく調べられている。この神経毒性作用は種々の抗精神病薬により阻害されるが、その阻害能は定型抗精神病薬であるハロペリドール等に比べ、非定型抗精神病薬であるクロザピンやオランザピンのほうが強力である〔スキゾフレニア・リサーチ１５，５７（１９９５）、同左２１，３３（１９９６）〕。したがってこのＭＫ－８０１誘発神経毒性作用を指標にすることにより、クロザピンやオランザピンの特徴の１つであるグルタミン酸神経系機能低下改善作用を有する抗精神病薬のスクリーニングが可能である。またＭＫ－８０１誘発神経毒性作用はアルツハイマー型痴呆症等、種々の疾患において観察される認知機能障害のモデルとも考えられており〔ブレイン・リサーチ－ブレイン・リサーチ・レビューズ，２０，２５０－２６７（１９９５）〕、この神経毒性を阻害する作用を有する化合物はアルツハイマー型痴呆症、そう鬱病等の治療薬としても有効である。

ところで、クロザピンはその優れた抗精神病作用にも拘わらず、重篤な顆粒球減少症を惹起するため、その使用は制限されている〔ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン３２４，７４６（１９９１）〕。この副作用の危険性を減少させることもまた抗精神病薬開発に求められる重要な目的の１つである。最近、この顆粒球減少症の発症メカニズムとして、クロザピンの代謝中間体として生成するカチオンラジカルの関与の可能性が報告された〔ＣＮＳ・ドラッグズ７，１３９（１９９７）〕。従ってカチオンラジカルの生成を抑え、顆粒球減少症の発症を回避することが重要である。

これまでにクロザピン、オランザピンの化学構造に適当な変換を加えた化合物には種々報告がある。たとえば、ＷＯ９５／１７４００、ＷＯ９６／１８６２１、

ＷＯ９６／１８６２３、ＷＯ９６／１８６２９、ＷＯ９６／１８６３０、ＷＯ９６／１９４７９号に記載のジベンゾオキサゼピン化合物他、特公昭４２－２４５１３、特公昭４２－２４５１４、特公昭４３－２７４０４、特公昭４５－２０９０９、特公昭４５－６８２２、特公昭４６－２９８６１、特公昭４８－３４５９９、特公昭４９－４０２３６、特開昭４７－４４２５号に記載のジベンゾオキサゼピンまたはジベンゾチアゼピン化合物、ＷＯ９３／０７１４３号に記載のピリドベンゾオキサゼピン化合物、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー３１，１０５３（１９９４）に記載のチエノベンゾオキサゼピン化合物、特開昭６３－８３７８号に記載のジベンゾチアゼピン化合物等がある。

さらに、ベンゾチオフェン化合物としては、たとえば特開昭５２－８７１９６号および特開昭５１－７６２９６号に記載の１，２，３，４－テトラヒドロベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン誘導体が報告されている。

しかしながら、これらの化合物にしても、陰性症状、認知機能障害に対する有効性、錐体外路系副作用等の問題点について解決しているとは言い難く、またこれらのクロザピン、オランザピンの化学構造に適当な変換を加えた化合物におけるグルタミン酸神経系機能に対する賦活作用については、何ら報告されていない。

発明の開示

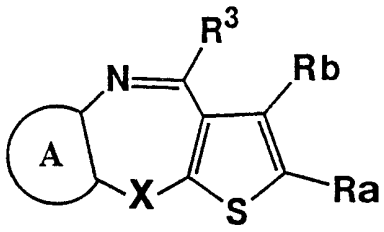
本発明者らはグルタミン酸神経機能低下仮説に着目し、精神分裂病の陽性症状のみならず陰性症状、認知機能障害をも改善し、錐体外路系障害や顆粒球減少症等の重篤な副作用を示さない化合物を開発することを目的として鋭意検討を行った。その結果、一般式（Ｉ）に示す縮合チオフェン化合物が優れたドーパミン受容体阻害作用とグルタミン酸神経系機能低下改善作用を有し、マウス、ラット等の実験動物に対して抗メタンフェタミン作用、抗アポモルフィン作用、条件回避反応抑制作用、ＭＫ－８０１誘発神経毒性阻害作用、ＭＫ－８０１弁別拮抗作用、クロザピン弁別般化作用等を示し、抗精神病薬として有用であること、またカタレプシー惹起作用等の錐体外路系に与える副作用が少ないこと、さらに一般式（Ｉ）で表される化合物の西洋ワサビペルオキシダーゼによる酸化反応を本化合

物の代謝反応のモデル反応として用い、その反応中間体をＥＳＲスペクトルにより解析したところ、クロザピンが示す顆粒球減少症の原因と考えられるカチオンラジカル中間体に相当する反応中間体は検出されなかったこと、を見出して本発明を完成した。

本発明は精神分裂病等の治療薬として有用な縮合チオフェン化合物ならびにその重要な合成中間体を提供する。また一般式（Ｉ）に示す縮合チオフェン化合物はアルツハイマー型痴呆症、そう鬱病の治療薬としても有用である。

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 一般式（Ｉ）



(I)

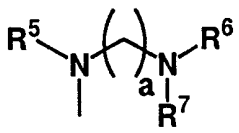
{式中、Ra 、Rb は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アシロキシアルキル、アシルアミノアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキルまたはニトロを示す。または、Ra 、Rb は互いに結合して置換基R^1 、R^2 を有していてもよいベンゼン環またはシクロヘキセン環を形成することもできる（ここで、R^1 、R^2 は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲンを示す）。

XはＮＨ、Ｎ－R^4 （R^4 はアルキルを示す）、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2 を示す。ただし、XがＮＨのとき、Ra 、Rb は互いに結合して置換基R^1 、R^2 を有していてもよいベンゼン環を形成する。また、XがＳ、ＳＯまたはSO_2 のとき、Ra 、Rb は互いに結合して置換基R^1 、R^2 を有していてもよいシクロヘキセン環またはベンゼン環を形成する。

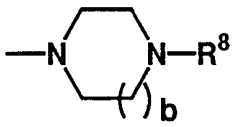
環Ａはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシア

ルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

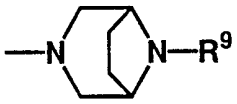
R^3 は式(1) 、式(2) 、式(3) 、式(26)、式(27)、式(28)、式(29)または式(30)により表される基を示す。



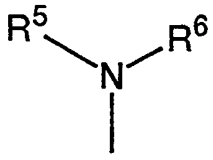
(1)



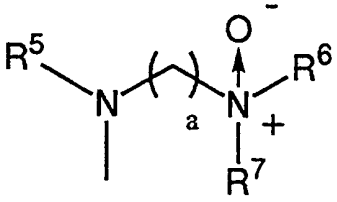
(2)



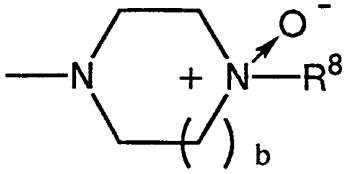
(3)



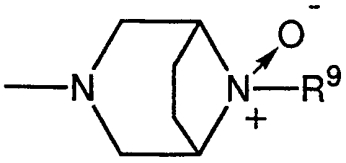
(26)



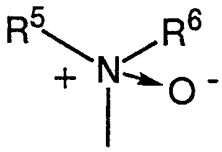
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式(1) 、式(26)、式(27)、式(30)中、R^5 、R^6 、R^7 は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを

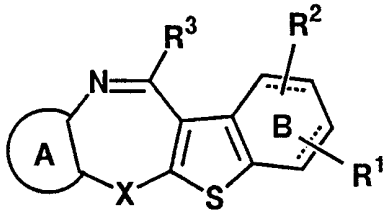
示す。aは2～4の整数を示す。

式(2)、式(28)中、R^8は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。bは1または2を示す。ただし、XがOのとき、R^8がアラルキルである場合を除く。また、XがOのとき、R^8のアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルにおけるアルキルの炭素数は1～4である。

式(3)、式(29)中、R^9は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。〕}

により表される縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(2) 一般式（Ｉ）が一般式（ＩＡ）



（ＩＡ）

{式中、XはNH、N－R^4（R^4はアルキルを示す）、O、S、SOまたはSO_2を示す。

R^1、R^2は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲンを示す。

環Aはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環

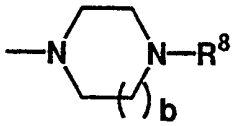
を示す。

環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、あるいは単結合として表されるシクロヘキサン環を示す。ただし、ＸがＮＨのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。

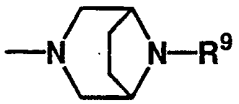
Ｒ^{3} は式(1) 、式(2) 、式(3) 、式(26)、式(27)、式(28)、式(29)または式(30)により表される基を示す。



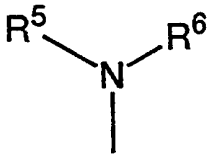
(1)



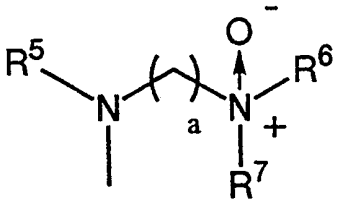
(2)



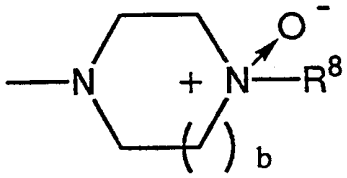
(3)



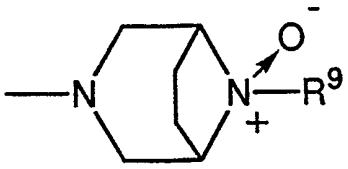
(26)



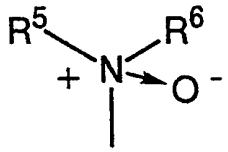
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式(1) 、式(26)、式(27)、式(30)中、Ｒ^{5} 、Ｒ^{6} 、Ｒ^{7} は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示

す。aは2～4の整数を示す。

式(2)、式(28)中、R^8は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。bは1または2を示す。

式(3)、式(29)中、R^9は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。〕}

である上記(1)記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(3) 環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環である上記(2)記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(4) XはNH、OまたはSを示し、

R^1、R^2は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環を示し、

R^3は式(2)により表される基を示し、ここでR^8はヒドロキシアルコキシアルキル、メチルまたはエチルを示し、bは1である

上記(2)記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(5) XはNHを示し、

R^1 、R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環を示し、

R^3 は式(2) により表される基を示し、ここでR^8 はメチルまたはエチルを示し、bは1である

上記(2) 記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(6) 12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－クロロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－ブロモ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

9－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

9－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

9－クロロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

9－ブロモ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベン

ゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

9－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8，9－ジフルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8，10－ジフルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

3－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－フルオロ－3－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

2－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－フルオロ－2－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

3－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

8－フルオロ－3－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン

8，9－ジクロロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

7，8－ジクロロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

3－ブロモ－8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

3－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

3－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

１－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

４－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

３，８－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

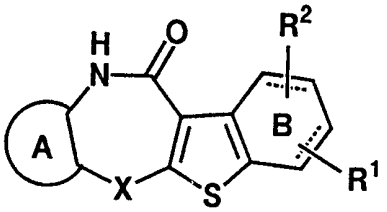
３－フルオロ－８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、および

１２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン

から選ばれる上記(2) 記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(7) 一般式（ＩＡ）の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬、および当該化合物と医薬上許容される添加剤とからなる医薬組成物、ならびに一般式（ＩＡ）の化合物を有効成分として含有する抗精神病薬。

(8) 一般式（ＩＡ）の化合物を合成する際の重要な中間体である一般式（ＩＩＡ）



（ＩＩＡ）

（式中、ＸはＮＨ、Ｎ－Ｒ^4 （Ｒ^4 はアルキルを示す）、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_2$ を示す。

Ｒ^1 、Ｒ^2 は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシルまたはハロゲンを示す。

環Aはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、あるいは単結合として表されるシクロヘキサン環を示す。ただし、XがNHのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。）

により表されるベンゾチオフェン化合物。

(9) XはNH、OまたはSを示し、

R^1 、R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシルおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、あるいは単結合として表されるシクロヘキサン環である（ただし、XがNHのとき、点線と実線で示される結合は単結合である場合を除く。）

上記(8) 記載のベンゾチオフェン化合物。

(10) 6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－ブロモ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－ブロモ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－メトキシ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8，9－ジフルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－フルオロ－3－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－メトキシ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－フルオロ－3－メトキシ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

2－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

8－フルオロ－2－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3，9－ジメチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベン

ゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１、２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８，９－ジクロロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

7，8－ジクロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－トリフルオロメチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－ブロモ－8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

6－メチル〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

1－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

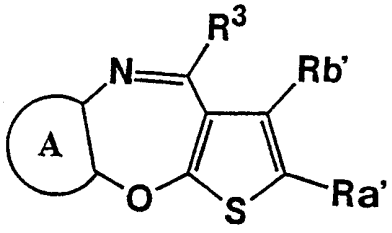
4－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3，8－ジフルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、および

3－フルオロ－8－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン

から選ばれる上記(8) 記載のベンゾチオフェン化合物。

(11)一般式（I）が一般式（IB）



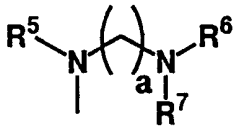
（IB）

{式中、Ra'、Rb'は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、

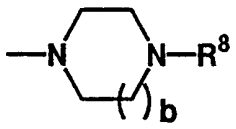
アシル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アシロキシアルキル、アシルアミノアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキルまたはニトロを示す。

環Aはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基1～4個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

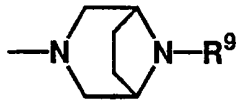
R^3 は式(1) 、式(2) 、式(3) 、式(26)、式(27)、式(28)、式(29)または式(30)により表される基を示す。



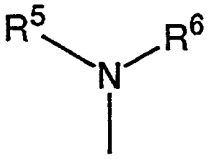
(1)



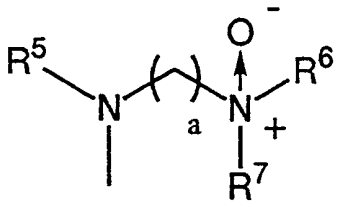
(2)



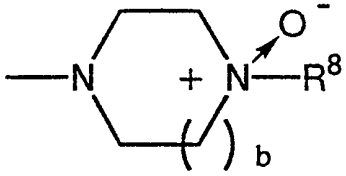
(3)



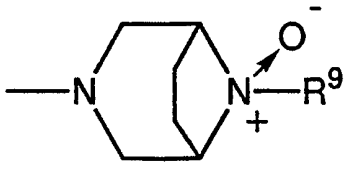
(26)



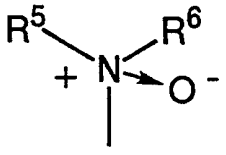
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式(1) 、式(26)、式(27)、式(30)中、R^5 、R^6 、R^7 は同一または異なって、

水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示す。aは2～4の整数を示す。

式(2)、式(28)中、R^8は水素、炭素数1～4のアルキル、シクロアルキル、炭素数1～4のヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたは炭素数1～4のアルキルにアルコキシが置換したアルコキシアルキルを示す。bは1または2を示す。

式(3)、式(29)中、R^9は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。〕}

である上記(1) 記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(12)Ra'、Rb'が同一または異なって水素またはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基1～4個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

R^3が式(2)で表される基を示し、ここでR^8はヒドロキシアルコキシアルキル、メチルまたはエチルを示し、bは1である

上記(11)記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(13)Ra'がアルキルを示し、

Rb'が水素またはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基1個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

R^3 が式(2) で表される基を示し、ここでR^8 がメチルを示し、ｂは１である上記(11)記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(14)２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

２－エチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

２，８－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

８－メトキシ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

２，６－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

２，９－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

２，３－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

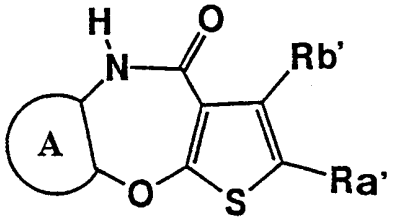
８－クロロ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、および

８－フルオロ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン

から選ばれる上記(11)記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(15)一般式（ＩＢ）の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬、および当該化合物と医薬上許容される添加剤とからなる医薬組成物、ならびに一般式（ＩＢ）の化合物を有効成分として含有する抗精神病薬。

(16)一般式（ＩＢ）の化合物を合成する際の重要な中間体である一般式（ＩＩＢ）



（ＩＩＢ）

（式中、Ｒａ’、Ｒｂ’は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アシロキシアルキル、アシルアミノアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキルまたはニトロを示す。

環Ａはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基１～４個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。）

により表されるチエノベンズオキサゼピノン化合物。

(17)Ｒａ’、Ｒｂ’が同一または異なって水素またはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシルおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基１～４個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環である

上記(16)記載のチエノベンズオキサゼピノン化合物。

(18)２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、

２，３－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、

２，８－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、

8－クロロ－2メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

8－フルオロ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

8－メトキシ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

2，6－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

2，9－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、および

2－エチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン

から選ばれる上記(16)記載のチエノベンズオキサゼピノン化合物。

発明の実施の形態

本発明において使用される各記号の定義の具体例は次の通りである。

アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル等の炭素数1～5のアルキルを示す。

シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3～6のシクロアルキルを示す。

アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ等の炭素数1～5のアルコキシを示す。

アリールとはフェニル、ナフチルを示し、フェニルが好ましい。

ヘテロアリールとはピリジル、フリル、チエニル等を示す。

アラルキルとはアリールが炭素数1～5のアルキルに置換したものであって、ベンジル、1－フェニルエチル、2－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル等を示す。

ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、2－ヒドロキシエチル、1－ヒド

ロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、１－ヒドロキシプロピル、４－ヒドロキシブチル、１－ヒドロキシ－１－メチルエチル等の炭素数１～５のヒドロキシアルキルを示す。

ヒドロキシアルコキシアルキルとは２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル等の炭素数１～４のアルキルに炭素数１～４のヒドロキシアルキルが１つの酸素原子を介して結合したものを表す。

アミノアルキルとはアミノメチル、２－アミノエチル、１－アミノエチル、３－アミノプロピル、１－アミノプロピル、４－アミノブチル、１－アミノ－１－メチルエチル等、炭素数１～５のアルキルにアミノが置換したものを表す。

モノアルキルアミノアルキルとはメチルアミノメチル、Ｎ－メチル－２－アミノエチル、Ｎ－メチル－１－アミノエチル、Ｎ－メチル－３－アミノプロピル、Ｎ－メチル－１－アミノプロピル、Ｎ－メチル－４－アミノブチル、Ｎ－メチル－１－アミノ－１－メチルエチル等、アミノアルキルの窒素原子上に炭素数１～５のアルキルが１つ置換したものを表す。

ジアルキルアミノアルキルとはジメチルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－アミノエチル、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－アミノエチル、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロピル、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－アミノプロピル、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノブチル、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－アミノ－１－メチルエチル等、アミノアルキルの窒素原子上に炭素数１～５のアルキルが２つ置換したものを表す。

アルコキシアルキルとはメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル等の炭素数１～５のアルキルにアルコキシが置換したものを示す。

ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

ハロゲン化アルキルとはフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル等、炭素数１～５のハロゲン化アルキルを示す。

モノアルキルアミノとはメチルアミノ、エチルアミノ等、炭素数１～５のアルキルが１つ置換したアミノを示す。

ジアルキルアミノとはジメチルアミノ、ジエチルアミノ等、炭素数１～５のアルキルが２つ置換したアミノを示す。

アシルとはアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ピバロイル、ベンゾイル等炭素数２～７のアシルを示す。

アシルアミノとはアセチルアミノ、Ｎ－アセチル－Ｎ－メチル－アミノ等、アミノまたはモノアルキルアミノに炭素数１～５のアシルが結合したものを示す。ここで、アシルとはアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ピバロイル等炭素数２～５のアシルを示す。

アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、ペントキシカルボニル等炭素数２～８のアルコキシカルボニルを示す。

環Ｂとしては、点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環が好ましい。

上記R^5、R^6、R^7および整数ａにより規定される一般式(1)で表される基は、具体的にはＮ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－２－アミノエチル）アミノ、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－２－アミノエチル）－Ｎ－メチルアミノ等が挙げられる。

上記R^8および整数ｂにより規定される一般式(2)で表される基は、具体的にはピペラジン－１－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、４－エチルピペラジン－１－イル、４－プロピルピペラジン－１－イル、４－イソプロピルピペラジン－１－イル、４－〔２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル〕ピペラジン－１－イル、４－メチルホモピペラジン－１－イル等が挙げられ、４－メチルピペラジン－１－イルが好ましい。

上記R^9により規定される一般式(3)で表される基は、具体的には８－メチル－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル等が挙げられる。

上記R^5およびR^6により規定される一般式(26)で表される基は、具体的には

アミノ、N，N－ジメチルアミノ等が挙げられる。

上記R^5 、R^6 、R^7 および整数ａにより規定される一般式(27)で表される基は、具体的にはN－（N’，N’－ジメチル－２－アミノエチル）アミノ－N’－オキシド、N－（N’，N’－ジメチル－２－アミノエチル）－N－メチルアミノ－N’－オキシド等が挙げられる。

上記R^8 および整数ｂにより規定される一般式(28)で表される基は、具体的には４－メチルピペラジン－４－オキシド－１－イル等が挙げられる。

上記R^9 により規定される一般式(29)で表される基は、具体的には８－メチル－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－オキシド－３－イル等が挙げられる。

上記R^5 およびR^6 により規定される一般式(30)で表される基は、具体的にはアミノ－N－オキシド、N，N－ジメチルアミノ－N－オキシド等が挙げられる。

一般式（Ｉ）で表される化合物として、具体的には一般式（ＩＡ）で表される化合物および一般式（ＩＢ）で表される化合物が挙げられる。

一般式（ＩＡ）の化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物としては、

ＸはＮＨ、ＯまたはＳを示し、

R^1 、R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環を示し、

R^3 は式(2) により表される基を示し、ここでR^8 はヒドロキシアルコキシアルキル、メチルまたはエチルを示し、ｂは１である縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物が好ましい。

さらに一般式（ＩＡ）中、

XはNHを示し、

R^1、R^2は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環を示し、

R^3は式(2)により表される基を示し、ここでR^8はメチルまたはエチルを示し、bは1である縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物がより好ましい。

一般式（ＩＡ）に含まれる好ましい化合物としては次の化合物が挙げられる。番号は実施例番号を示す。

（1）１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（2）８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（6）８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（7）８－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（8）８－ブロモ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（４９）９－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（１０）９－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

（１１）９－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕

ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（12）9－ブロモ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（13）9－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（50）8，9－ジフルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（15）8，10－ジフルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（16）3－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（17）8－フルオロ－3－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（18）2－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（19）8－フルオロ－2－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（20）3－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（21）8－フルオロ－3－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（22）8，9－ジクロロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（23）7，8－ジクロロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、
（25）3－ブロモ－8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

（４２）３－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、
（４３）３－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、
（４５）１－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、
（４６）４－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、
（４７）３，８－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、
（４８）３－フルオロ－８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、および
（５１）１２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン。

本発明においては、上述の化合物の医薬上許容される塩またはそれらの水和物も好適に含められる。

一般式（ＩＩＡ）の化合物としては、

ＸはＮＨ、ＯまたはＳを示し、

R^1 、R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、あるいは単結合として表されるシクロヘキサン環である（ただし、ＸがＮＨのとき、点線と実線で示される結合は単結合である場合を除く。）ベンゾチオフェン化合

物が好ましい。

一般式（ＩＩＡ）に含まれる具体的な化合物としては次の化合物が挙げられる。

６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－クロロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－ブロモ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

９－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

９－クロロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

９－ブロモ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

９－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

９－メトキシ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８，９－ジフルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

３－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－３－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，

5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

３－メトキシ－６Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－３－メトキシ－６Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

２－メチル－６Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－２－メチル－６Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

３，９－ジメチル－６Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１、２，３，４－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン、

〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン、

8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン、

8－フルオロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン、

8，9－ジクロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

7，8－ジクロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－トリフルオロメチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－ブロモ－8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

6－メチル〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

1－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

4－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3，8－ジフルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベ

ンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、および

３－フルオロ－８－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン。

一般式（ＩＢ）の化合物としては、

Ｒａ’、Ｒｂ’が同一または異なって水素またはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基１～４個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

R^3 が式(2) で表される基を示し、ここで、R^8 はヒドロキシアルコキシアルキル、メチルまたはエチルを示し、ｂは１である縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩、またはそれらの水和物が好ましい。

さらに、一般式（ＩＢ）中、

Ｒａ’がアルキルを示し、

Ｒｂ’が水素またはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基１個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

R^3 が式(2) で表される基を示し、ここで、R^8 がメチルを示し、ｂは１である縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物がより好ましい。

一般式（ＩＢ）に含まれる好ましい化合物としては、次の化合物が挙げられる。括弧内の数字は実施例番号を示す。

（１２５）２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

（１３０）２－エチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

（１３８）２，８－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

（１４２）８－メトキシ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、
（１４３）２，６－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、
（１４５）２，９－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、
（１４４）２，３－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、
（１４６）８－クロロ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、および
（１４７）８－フルオロ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン。

本発明においては、上述の化合物の医薬上許容される塩またはそれらの水和物も好適に含められる。

一般式（ＩＩＢ）の化合物としては、

Ｒａ’、Ｒｂ’が同一または異なって水素またはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、およびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基１～４個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環であるチエノベンズオキサゼピノン化合物がよい。

一般式（ＩＩＢ）に含まれる好ましい化合物としては、次の化合物が挙げられる。括弧内の数字は実施例番号を示す。

（９８）２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、
（１０１）２，３－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、
（１０２）２，８－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピ

ン－４（５Ｈ）－オン、
（１０５）８－クロロ－２メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、
（１０６）８－フルオロ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、
（１０７）８－メトキシ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、
（１０８）２，６－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、
（１０９）２，９－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、および
（１１６）２－エチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン。

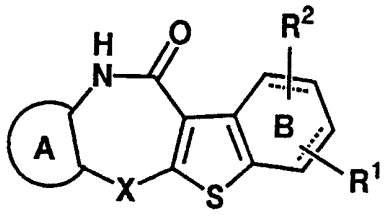
一般式（Ｉ）、就中一般式（ＩＡ）または一般式（ＩＢ）の化合物の医薬上許容される塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸等の有機酸との塩が挙げられる。一般式（Ｉ）、就中一般式（ＩＡ）または一般式（ＩＢ）の化合物およびその医薬上許容される塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物（１／２水和物、１水和物、２水和物、３水和物等）、溶媒和物もまた本発明に包含される。

さらに本化合物が不斉原子を含む場合には、ラセミ混合物または光学活性体の形で得ることができ、さらに少なくとも２つの不斉原子を有する場合には、個々のジアステレオマーまたはそれらの混合物として得られる。本発明はこれらの混合物および個々の異性体をも含有する。また本発明は立体異性体をも含有する。

本発明化合物の合成法は以下の通りである。

方法１：一般式（ＩＡ）により表される化合物の合成法

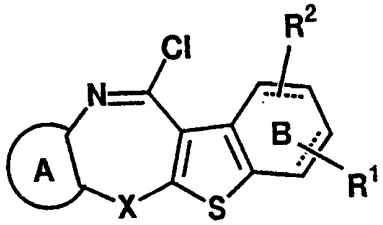
一般式（ＩＩＡ）



（ＩＩＡ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表されるベンゾチオフェン化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な塩素化剤、たとえば塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(4A)



(4A)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得る。得られた一般式(4A)の化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、一般式(5)

$$H-R^3 \qquad (5)$$

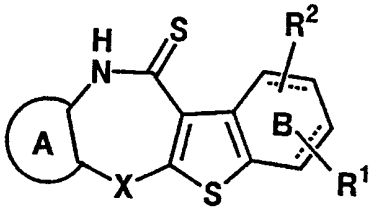
（式中、R^3 は前記と同義である。）

により表される化合物と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式（ＩＡ）の化合物が得られる。

方法２：一般式（ＩＡ）により表される化合物の合成法

一般式（ＩＩＡ）のベンゾチオフェン化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、

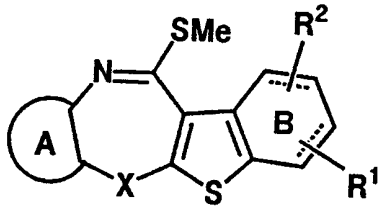
キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な硫化剤、たとえば五硫化二リン、Ｌａｗｅｓｓｏｎ試薬等と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(7)



(7)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得る。得られた一般式(7) の化合物を、たとえばテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、Ｎ－メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等の存在下あるいは塩基なしに、適当なメチル化剤たとえばヨウ化メチル、臭化メチル等と反応させることにより、一般式(8)



(8)

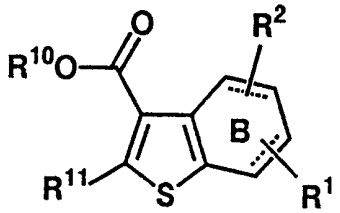
（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得る。得られた一般式(7) あるいは一般式(8) の化合物を、たとえばテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、Ｎ－メチルピロリドン、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応

を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、一般式(5) の化合物と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式（ＩＡ）により表される化合物が得られる。

方法３：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうち、ＸがＮＨ、Ｎ－R^4、ＯまたはＳである化合物の合成法

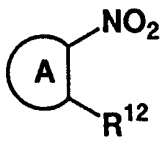
たとえば一般式(9)



(9)

（式中、R^{10}はアルキルを示し、R^{11}はハロゲンを示し、その他の各記号は前記と同義である。）

により表わされるベンゾチオフェン化合物を、たとえばＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、エタノール、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等の存在下に、一般式(10)

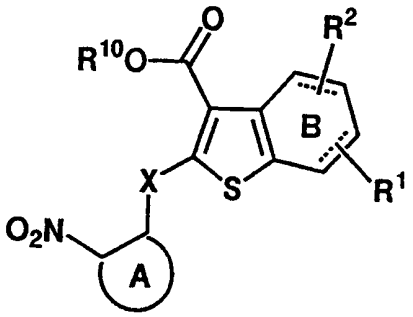


(10)

（式中、R^{12}はNH_2、ＮＨ－R^4、ＯＨまたはＳＨを示し、環Ａは前記と同義である。）

により表される化合物と－２０℃から１７０℃で１～２４時間保つことにより、

一般式(11)

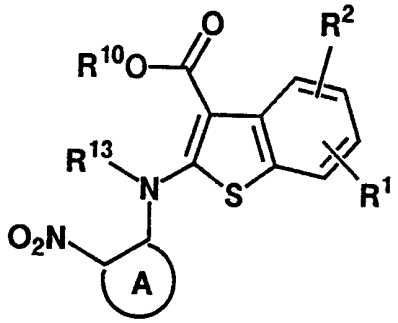


(11)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

一般式(11)により表される化合物のうち、XがNHまたはN－R[4] である一般式(11a)

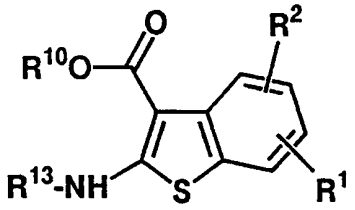


(11a)

(式中、R[13]は水素またはアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物は以下の方法によっても合成しうる。

たとえば一般式(12)

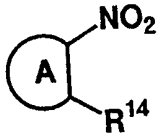


(12)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるベンゾチオフェン化合物を、たとえばN，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、エタノール、1，4－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウ

ム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等の存在下に、一般式(13)



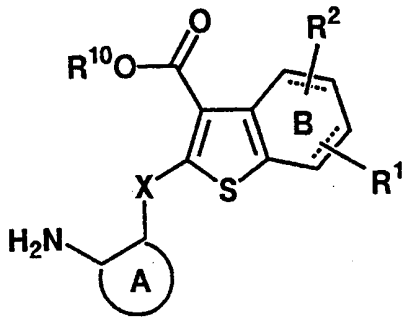
(13)

（式中、R^{14}はハロゲンを示し、環Aは前記と同義である。）

で表される化合物と－２０℃から１７０℃で１～２４時間保つことにより、上記一般式(11a) の化合物が得られる。

殊に一般式(11a) により表される化合物のうち、R^{13}がアルキルである化合物は、R^{13}が水素である化合物を、たとえばN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、または無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン等の存在下に、後述する一般式(6) のハロゲン化アルキルと室温から１７０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

得られた一般式(11)の化合物を、たとえばエタノール、メタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、酢酸、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な金属触媒、たとえばパラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等の存在下、常圧から１００気圧の水素と室温から１５０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(14)

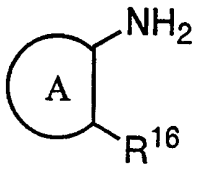


(14)

（式中、各記号は前記と同義である。）
により表される化合物を得る。

なお、一般式(14)の化合物は、一般式(11)の化合物を、たとえばエタノール、メタノール、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、酢酸、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な酸類、たとえば塩酸、酢酸等の存在下、適当な無機試薬、たとえば鉄、亜鉛、塩化(II)スズ等と－２０℃から１５０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

その他、一般式(14)の化合物のうちXがSまたはOである化合物は、一般式(9)の化合物をたとえばN，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、エタノール、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等の存在下に、一般式(25)

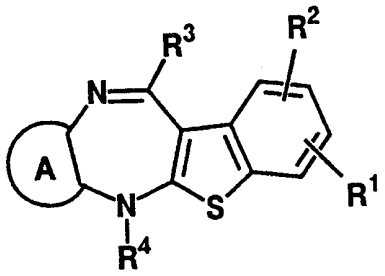


(25)

（式中R^{16}はOHまたはSHを示し、環Aは前記と同義である。）
により表わされる化合物と－２０℃から１５０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

得られた一般式(14)の化合物を、たとえばアニソール、トルエン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼン、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当なルイス酸、たとえば四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウム等の存在下、一般式(5)の化合物と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式（ＩＡ）により表される化合物が得られる。

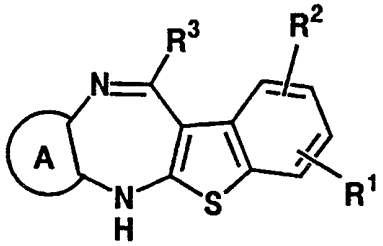
方法４：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうち、ＸがＮ－Ｒ^4 である一般式（ＩＡａ）



（ＩＡａ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物は、一般式（ＩＡｂ）



（ＩＡｂ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

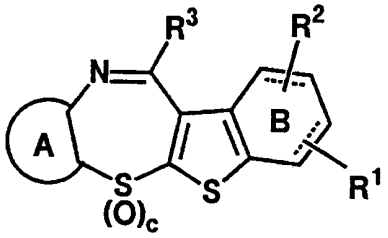
で表されるベンゾチオフェン化合物を、たとえばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等の存在下に、一般式(6)

$$Hal-R^4 \qquad (6)$$

（式中、Ｈａｌはハロゲンを示し、Ｒ^4 は前記と同義である。）

のハロゲン化アルキルと室温から１７０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

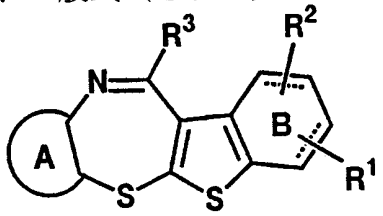
方法５：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうち、ＸがＳＯまたはＳＯ$_2$ である一般式（ＩＡｃ）



（ＩＡｃ）

（式中ｃは１または２を示し、その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物は、一般式（ＩＡｄ）



（ＩＡｄ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

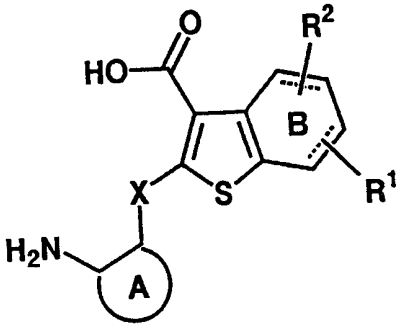
で表されるベンゾチオフェン化合物を、たとえば水、エタノール、酢酸、蟻酸、ジクロロメタン、クロロホルムまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、酸化剤たとえば過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過臭素酸ナトリウム等と－７８℃から１２０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

方法６：一般式（ＩＩＡ）により表される化合物の合成法

一般式(14)の化合物を、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等、あるいは適当なルイス酸、たとえば四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等、もしくは適当な酸、たとえば硫酸、リン酸等と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより一般式（ＩＩＡ）により表される化合物が得られる。

または、一般式(14)の化合物を、たとえばメタノール、エタノール、水、テト

ラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な無機塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等と室温から１５０℃で１～２４時間保つことにより一般式(15)



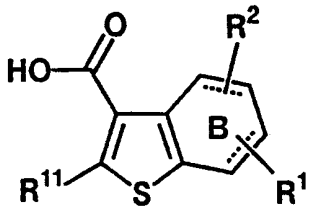
(15)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得る。得られた一般式(15)の化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な縮合剤、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、Ｎ－エチル－Ｎ’－３－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、ジエチルホスホリルアジド、ジフェニルホスホリルアジド等と室温から１００℃で１０分間から２４時間保つことによって一般式（ⅡＡ）の化合物が得られる。

方法７：一般式（ⅡＡ）により表される化合物の合成法

一般式(16)

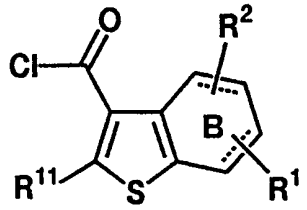


(16)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しな

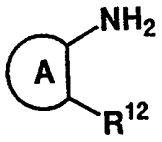
い溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な塩素化剤、たとえば塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化オキザリル等と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(17)



(17)

（式中、各記号は前記と同義である。）

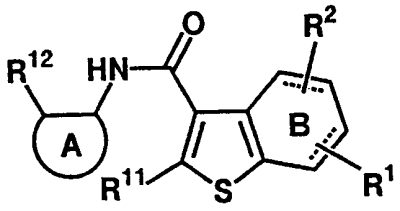
により表される化合物を得る。得られた一般式(17)の化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下に一般式(18)



(18)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物と室温から１７０℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式(19)



(19)

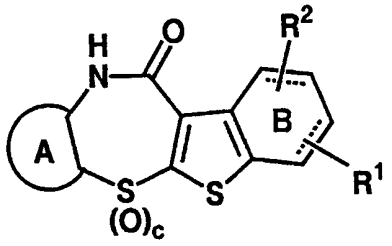
（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得る。

また一般式(19)の化合物は、一般式(16)の化合物と一般式(18)の化合物とを、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な縮合剤、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N－エチル－N'－3－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、ジエチルホスホリルアジド、ジフェニルホスホリルアジド等と室温から１００℃で１０分間から２４時間保つことによっても得られる。

得られた一般式(19)の化合物を、たとえばメタノール、エタノール、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホラストリアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン等またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に室温から１７０℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＩＡ）により表される化合物が得られる。

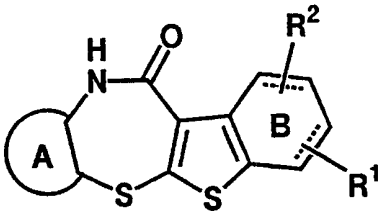
方法８：一般式（ＩＩＡ）により表される化合物のうち、ＸがＳＯまたはSO_2である一般式（ＩＩＡａ）



（ＩＩＡａ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物は、たとえば一般式（ＩＩＡｂ）

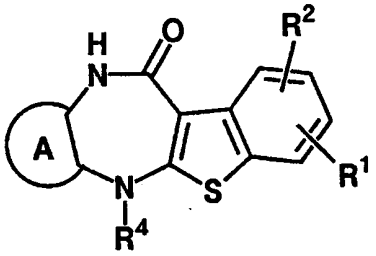


（ＩＩＡｂ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表されるベンゾチオフェン化合物を、たとえば水、エタノール、酢酸、蟻酸、ジクロロメタン、クロロホルムまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、酸化剤、たとえば過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過臭素酸ナトリウム等と－７８℃から１２０℃で１～２４時間保つことにより得ることができる。

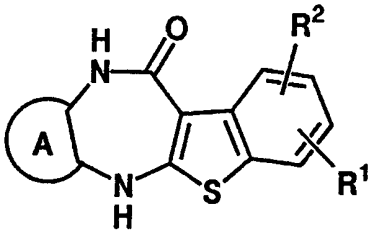
方法９：一般式（ＩＩＡ）により表される化合物のうち、ＸがＮ－Ｒ^4 である一般式（ＩＩＡｃ）



（ＩＩＡｃ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物は、たとえば一般式（ＩＩＡｄ）



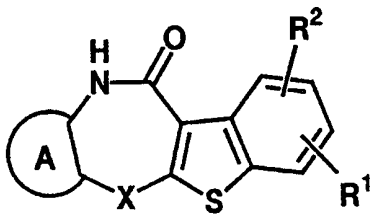
（ＩＩＡｄ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表されるベンゾチオフェン化合物を、たとえばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸

カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の存在下に、一般式(6) のハロゲン化アルキルと室温から１７０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

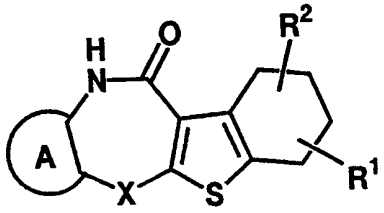
方法１０：一般式（ＩＩＡ）で表される化合物のうち、環Ｂがベンゼン環である一般式（ＩＩＡｅ）



（ＩＩＡｅ）

（式中、各記号は前記と同義である。ただし、ＸがＮＨである場合を除く。）

により表される化合物は、一般式（ＩＩＡｆ）



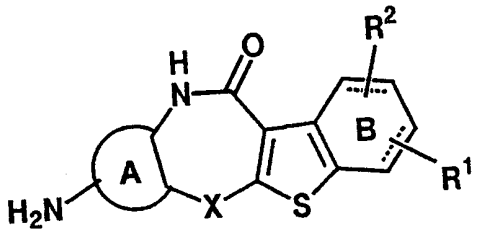
（ＩＩＡｆ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される１，２，３，４－テトラヒドロベンゾチオフェン化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な酸化剤、たとえば硫黄、Ｎ－ブロモスクシイミド、Ｎ－クロロスクシイミド、Ｎ－ヨードスクシイミド、ジクロロジシアノパラベンゾキノン、または適当な貴金属触媒、たとえばパラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウム黒、酸化白金等と０℃から２５０℃で１～４８時間保つことによっても得ることができる。

方法１１：一般式（ＩＩＡ）により表される化合物のうち、環Ａ上の置換基がアミ

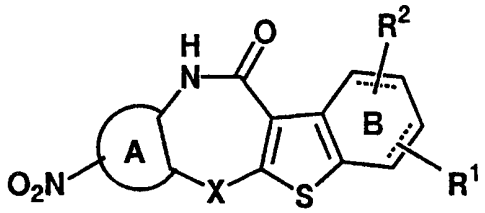
ノである一般式（ＩＩＡｇ）



（ＩＩＡｇ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物は、一般式（ＩＩＡ）により表される化合物のうち、環Ａ上の置換基がニトロである一般式（ＩＩＡｈ）

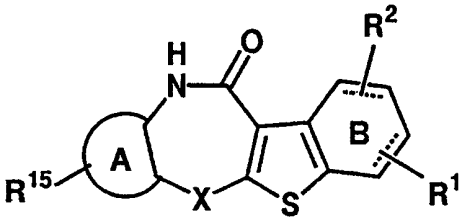


（ＩＩＡｈ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を、たとえばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等を触媒に用い、０℃から１００℃で常圧から１００気圧で１０分間から２４時間、水素と保つことによっても得ることができる。

方法１２：一般式（ＩＩＡ）により表される化合物のうち、環Ａ上の置換基がシアノまたはハロゲンである一般式（ＩＩＡｉ）



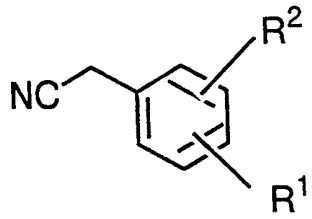
（ＩＩＡｉ）

（式中、R^{15}はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素またはシアノを示し、他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物は、一般式（ＩＩＡｇ）により表される化合物を、たとえば水、希塩酸中等の反応を阻害しない溶媒中、亜硝酸ナトリウム等を用いて－１０℃から室温でジアゾ化し、引き続きホウフッ化水素酸、フッ化水素－ピリジン、塩化ナトリウム、塩化第一銅、臭化ナトリウム、臭化第一銅、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等と－１０℃から１００℃に保つことによっても得ることができる。

方法１３：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうちＸがＮＨであり、かつＢ環部の点線と実線で示される結合が二重結合として表わされる化合物の合成法

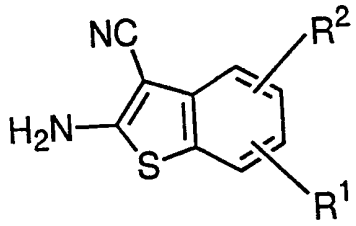
一般式(20)



(20)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表わされるベンジルシアニド化合物を出発原料として、特開平７－８９９６５記載の方法に従い、一般式(21)



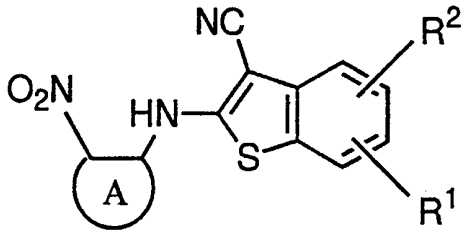
(21)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表わされるベンゾチオフェン化合物を得る。

得られた一般式(21)により表わされる化合物を、たとえばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、エタノール、１，４－ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば水

素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第３ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム等の存在下に、一般式(13)により表わされる化合物と－５０℃から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(22)

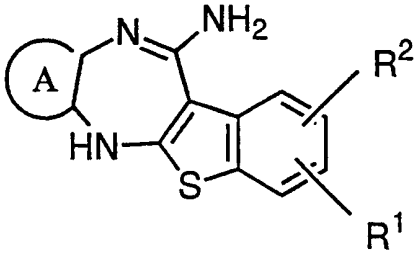


(22)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表わされる化合物を得る。

得られた一般式(22)の化合物を、たとえばエタノール、メタノール、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、酢酸、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な酸類、たとえば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸等の存在下、適当な還元剤、たとえば鉄、亜鉛、塩化(II)スズ等と－２０℃から１５０℃で１～２４時間保つことにより一般式(23)



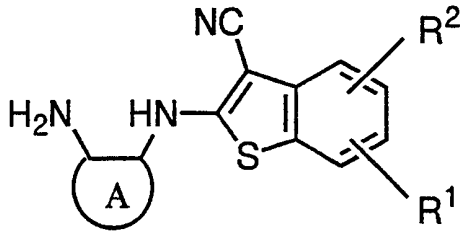
(23)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表わされる化合物、またはその無機酸たとえば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の塩を得る。

なお、一般式(23)の化合物は、一般式(22)の化合物を、例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、酢酸、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な金属触媒、たとえばパラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等の存在下、常圧から１００気圧の水素と室温から１５０℃で１～２４

時間保つことにより、もしくは塩酸、酢酸等の存在下、あるいは中性条件下適当な還元剤、たとえばハイドロサルファイトナトリウム、鉄、亜鉛、塩化(II)スズ等と－２０℃から１５０℃で１～２４時間保つことにより得られる一般式(24)



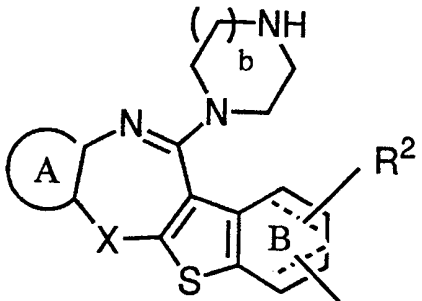
(24)

（式中、各記号は前記と同義である。）

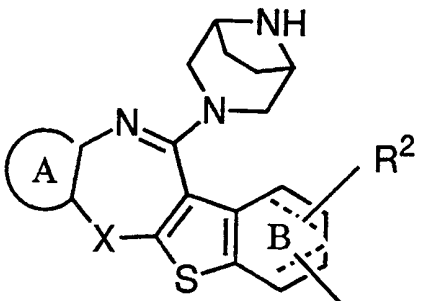
によって表わされる化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１，４－ジオキサン、エタノール、メタノール、酢酸、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な無機酸、たとえば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の存在下、もしくは非存在下、室温から１８０℃で１～２４時間保つことによっても得られる。

得られた一般式(23)の化合物を、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずに適当な有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、または無機塩基、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の存在下あるいは塩基の非存在下、一般式(1)、(2)、(3)、(26)、(27)、(28)、(29)または(30)により表わされる化合物と室温から１８０℃で１～２０時間保つことにより一般式（ＩＡ）により表わされる化合物のうちＸがＮＨであり、かつＢ環部の点線と実線で示される結合が二重結合として表わされる化合物を得る。

方法１４：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうち、R^3 が一般式(2)または(3)であり、R^8 またはR^9 が水素となった、一般式（ＩＡｅ）および（ＩＡｆ）



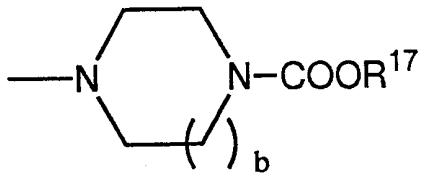
（ＩＡｅ）



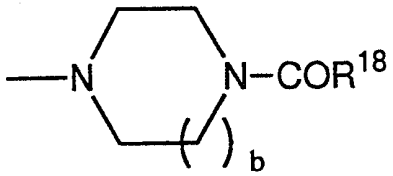
（ＩＡｆ）

（式中、各記号は前記と同義である。ただし、ＸがＮＨのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。）

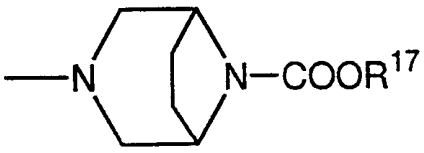
で表される化合物は、R^3 が一般式(2a)、(2b)、(3a)および(3b)



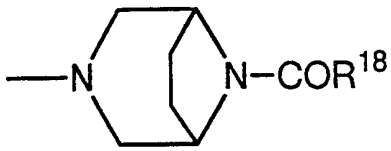
(2a)



(2b)



(3a)

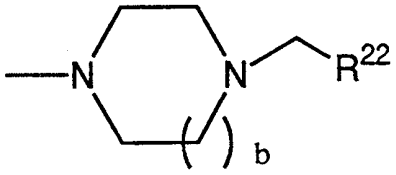


(3b)

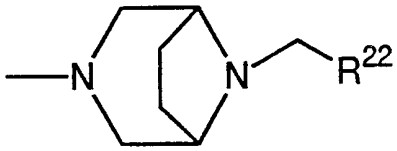
（式中、R^{17}はアルキルまたはアラルキルを示し、R^{18}はアルキルまたはアリールを示し、ｂは前記と同義である。）

で表されるアルコキシカルボニルおよびアシルとなった化合物を、たとえばエタノール、メタノール、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずたとえば塩酸、硫酸等の無機酸類または酢酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸類の存在下、０℃から１５０℃で１～１８時間保つことによっても得ることができる。

また、化合物（ＩＡｅ）および（ＩＡｆ）は一般式(2c)および(3c)



(2c)

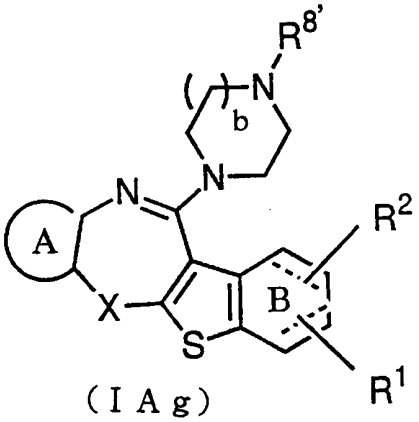


(3c)

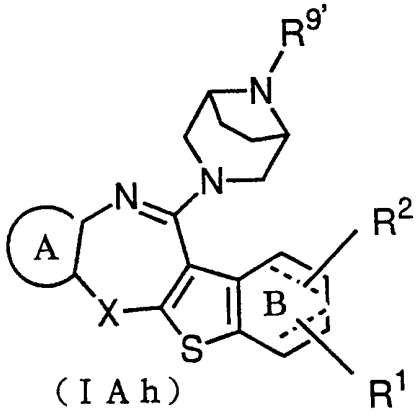
（式中、R^{22}はアリールを示し、ｂは前記と同義である。）

で表される化合物をたとえば、エタノール、メタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、酢酸、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、適当な金属触媒、たとえばパラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等の存在下、常圧から１００気圧の水素と室温から１５０℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

方法１５：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうちR^3が一般式(2)または(3)であり、R^8またはR^9がアシル、あるいはアルコキシカルボニルである一般式（ＩＡｇ）、（ＩＡｈ）



（ＩＡｇ）



（ＩＡｈ）

（式中、$R^{8'}$　および$R^{9'}$　は、アシルまたはアルコキシカルボニルを示し、他の記号は前記と同義である。ただし、ＸがＮＨのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。）

で表される化合物は、R^8またはR^9が水素である化合物（ＩＡｅ）および（ＩＡｆ）をたとえば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害し

ない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、たとえばピリジン、トリエチルアミン、N,N－ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第三ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン等の塩基試薬の存在下、適当なアシル化剤、たとえば一般式(31)

$$Hal-CO-R^{19} \qquad (31)$$

（式中、Halはハロゲンを示し、R^{19}はアルキルまたはアリールを示す。）により表されるハロゲン化アシル、または一般式(32)

$$(R^{19}CO)_2O \qquad (32)$$

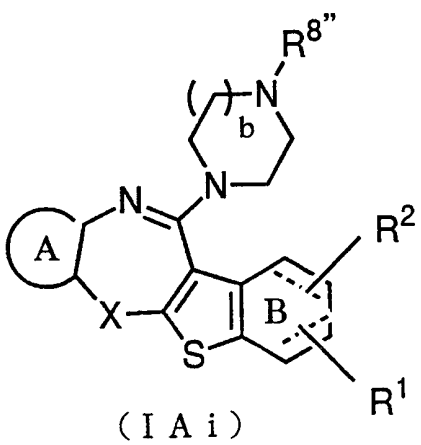
（式中、R^{19}は前記と同義である）

により表される酸無水物、あるいはアルコキシカルボニル化剤として一般式(33)

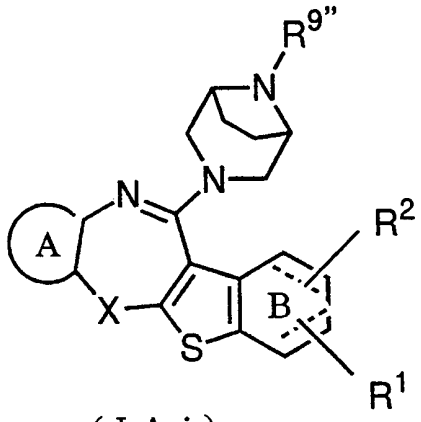
$$Hal-COOR^{20} \qquad (33)$$

（式中、Halはハロゲンを示し、R^{20}はアルキルまたはアラルキルを示す）により表されるハロゲン化エステルと－５０から１５０℃で１０分～１５時間保つことによっても得ることができる。

方法１６：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうちR^3が一般式(2)または(3)であり、R^8またはR^9がアルキル、シクロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルである一般式（ＩＡｉ）、（ＩＡｊ）



（ＩＡｉ）



（ＩＡｊ）

（式中、$R^{8'}$および$R^{9'}$は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。ただし、XがNHのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。）

で表される化合物は、R^8 またはR^9 が水素である化合物（ＩＡｅ）および（ＩＡｆ）をたとえば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中もしくは溶媒を用いずに、たとえば、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第三ブトキシド、ナトリウムアルコキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン等の塩基試薬の存在下、適当なアルキル化剤、たとえば一般式(34)

$$Hal-R^{21} \qquad (34)$$

（式中、Ｈａｌはハロゲンを、R^{21}はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示す。）

により表される化合物と－５０から２００℃で１０分～２４時間保つことによっても得ることができる。

方法１７：一般式（ＩＡ）により表される化合物のうちR^3 が一般式(27)、(28)、(29)および(30)である化合物は、対応する化合物(1)、(2)、(3)および(26)をたとえば、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール、水またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な酸化剤、たとえば過酸化水素水、メタクロロ過安息香酸、第三ブチルハイドロペルオキシド等と、－３０から１３０℃で１０分～１２時間保つこと

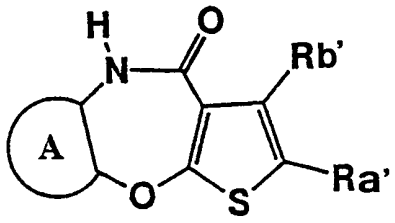
によって得ることができる。

方法１８：

一般式（ＩＩＡ）で表わされる化合物のうちＸがＯ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_2$であり、かつＢ環部の点線と実線で示される結合が二重結合として表わされる化合物は、一般式（ＩＩＡ）で表わされる化合物のうちＸがＯ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_2$であり、かつＢ環部の点線と実線で示される結合が単結合として表わされる化合物を、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な酸化剤、たとえば２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン、クロラニル、二酸化マンガン、過酸化ニッケル、パラジウム炭素、四酢酸鉛等の存在下、室温から２００℃で１～２４時間保つことによっても得ることができる。

方法１９：一般式（ＩＢ）で表される化合物の合成法。

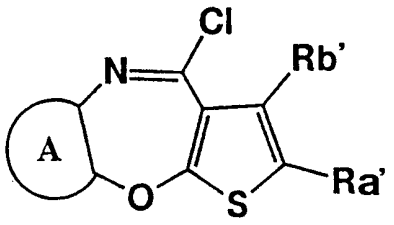
一般式（ＩＩＢ）



（ＩＩＢ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表されるチエノベンズオキサゼピノン化合物を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずに適当な塩素化剤、たとえば塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(4B)



(4B)

（式中、各記号は前記と同義である。）

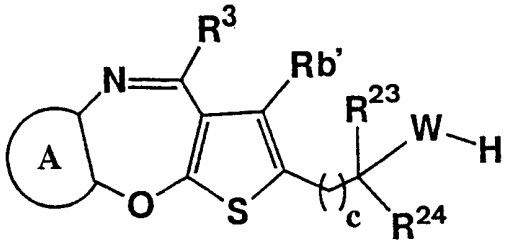
で表される化合物を得る。次いで、一般式(4B)の化合物を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずに、一般式(5)

$$H-R^3 \qquad (5)$$

（式中、R^3 は前記と同義である。）

の化合物と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式（ＩＢ）により表される化合物を得る。

方法２０：一般式（ＩＢ）の化合物のうち、Ra'がヒドロキシアルキル、アミノアルキルまたはモノアルキルアミノアルキルである一般式（ＩＢａ）

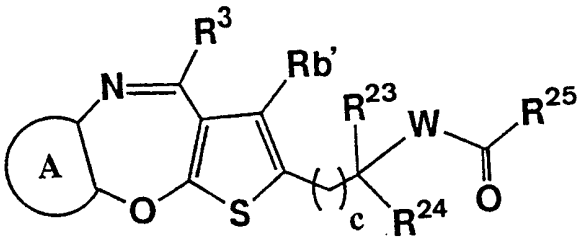


（ＩＢａ）

（式中、Ｗは酸素原子を示すか、もしくは水素または炭素数１～５のアルキルが１つ結合した窒素原子のいずれかを示す。R^{23}、R^{24}は同一または異なって水素または炭素数１～４のアルキル等を示す。ｃは０～４の整数を示す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

たとえば、方法１９に従い合成したRa'がアシロキシアルキルまたはアシルアミノアルキルである一般式（ＩＢｂ）

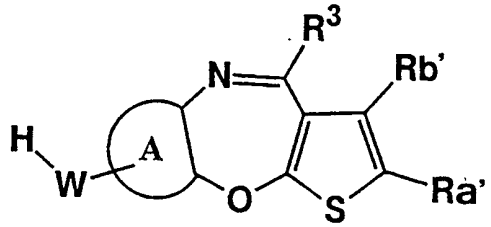


（ＩＢｂ）

（式中、R^{25}は水素または炭素数１～４のアルキル等を表わす。その他の各記号は前記と同義である。）

の化合物を水中もしくは水と適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、ピリジン、ジオキサン等との混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア等の塩基もしくは塩酸、臭化水素酸、酢酸、ギ酸、硫酸等の酸と室温から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＢａ）の化合物を得る。

方法２１：一般式（ＩＢ）の化合物のうち、環Ａ上の置換基がヒドロキシ、アミノまたはモノアルキルアミノである一般式（ＩＢｃ）

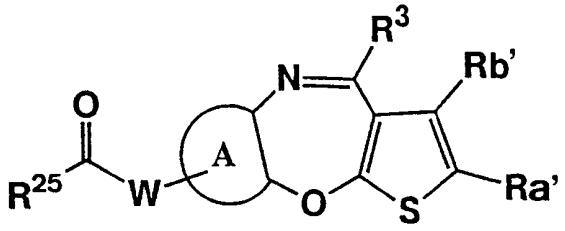


（ＩＢｃ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

たとえば、一般式（ＩＢ）の化合物において、環Ａ上の置換基がアシロキシまたはアシルアミノである一般式（ＩＢｄ）



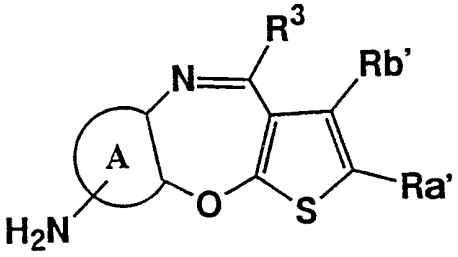
（ＩＢｄ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を水中もしくは水と適当な溶媒、たとえばメタノール、エ

タノール、ピリジン、ジオキサン等との混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア等の塩基もしくは塩酸、臭化水素酸、酢酸、ギ酸、硫酸等の酸と室温から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＢｃ）の化合物を得る。

方法２２：一般式（ＩＢ）の化合物のうち、環Ａ上の置換基がアミノである一般式（ＩＢｅ）

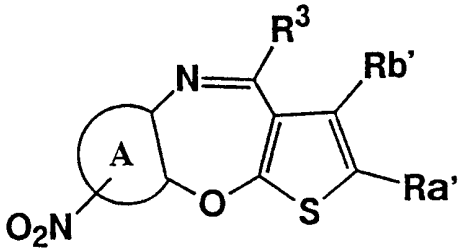


（ＩＢｅ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

方法１９に従って合成した一般式（ＩＢ）で表わされる化合物で環Ａ上の置換基がニトロである一般式（ＩＢｆ）



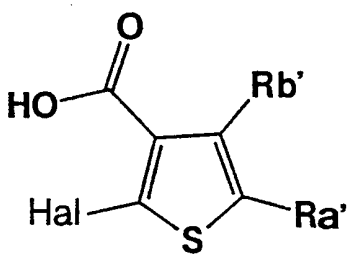
（ＩＢｆ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

の化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、たとえばパラジウム－活性炭、水酸化パラジウム、酸化白金等を触媒に用い、０℃から１００℃で常圧から１００気圧で１０分間から２４時間、水素と保つことにより、一般式（ＩＢｅ）の化合物が得られる。

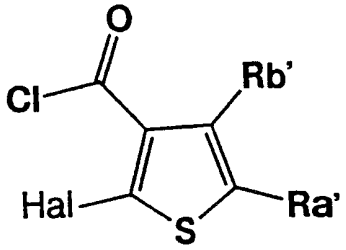
方法２３：一般式（ＩＩＢ）で表される化合物の合成法。

一般式(35)



(35)

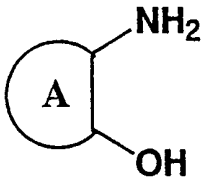
（式中、Ｈａｌはハロゲンを示す。その他の各記号は前記と同義である。）
により表される２－ハロゲノ－３－チオフェンカルボン酸誘導体を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずに、適当な塩素化剤、たとえば塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化オキザリル等と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(36)



(36)

（式中、各記号は前記と同義である。）
で表される化合物を得る。

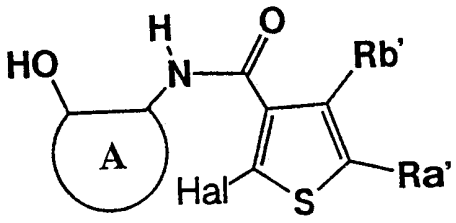
得られた一般式(36)の化合物を適当な溶媒、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずに、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下に、一般式(37)



(37)

（式中、環Aは前記と同義である。）

の化合物と室温から１７０℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式(38)



(38)

（式中、各記号は前記と同義である。）

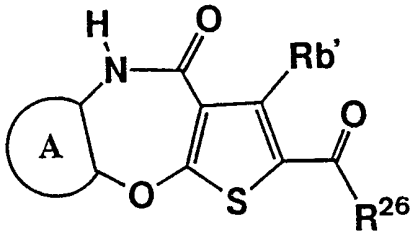
で表わされる化合物が得られる。

また一般式(38)の化合物は、一般式(35)の化合物と一般式(37)の化合物とを適当な溶媒、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、適当な縮合剤、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、Ｎ－エチル－Ｎ’－３－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、ジエチルホスホリルアジド、ジフェニルホスホリルアジド等と室温から１００℃で１０分間から２４時間保つことによっても得られる。

得られた一般式(38)の化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホラストリアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン等またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等もしくはナト

リウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム第３級ブトキシド等の金属アルコキシドの存在下に室温から１７０℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＩＢ）の化合物を得る。

方法２４：一般式（ＩＩＢ）の化合物のうち、Ra'がホルミル以外のアシルである一般式（ＩＩＢａ）

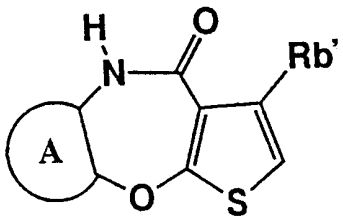


（ＩＩＢａ）

（式中、R^{26}はメチル、エチル、プロピル、ブチル等炭素数１～４のアルキルを示す。その他の記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

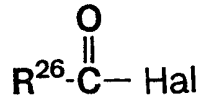
方法２３により合成した一般式（ＩＩＢ）の化合物において、Ra'が水素である一般式（ＩＩＢｂ）



（ＩＩＢｂ）

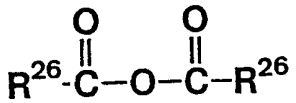
（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばニトロベンゼン、ヘキサン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等、またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、一般式(39)



(39)

（式中、各記号は前記と同義である。）または一般式(40)

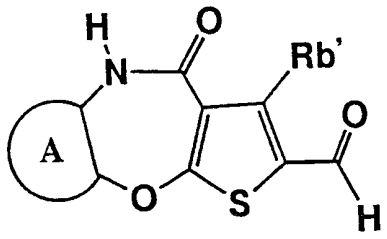


(40)

（式中、R^{26}は前記と同義である。）

で表わされる化合物と、塩化アルミニウム等の存在下、０℃から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより一般式（ＩＩＢａ）の化合物を得る。

方法２５：一般式（ＩＩＢ）の化合物において、Ra'がホルミルである一般式（ＩＩＢｃ）



（ＩＩＢｃ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

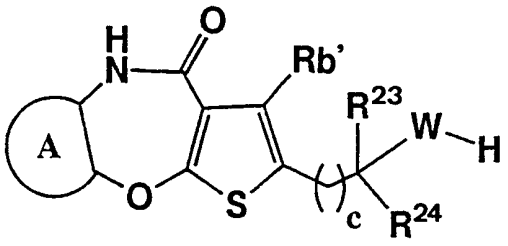
により表される化合物の合成法。

適当な溶媒、たとえばニトロベンゼン、ヘキサン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、一般式（ＩＩＢｂ）の化合物をジクロロメチルメチルエーテル等とともに、塩化アルミニウム等の存在下、０℃から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより一般式（ＩＩＢｃ）の化合物が得られる。

また一般式（ＩＩＢｃ）の化合物は一般式（ＩＩＢｂ）の化合物を適当な溶媒中、たとえばN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホラストリアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン等またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、もしくは溶媒を用いずに、ハロゲン化剤たとえばオキシ塩化リン、ホスゲン、塩化オキサリル、塩化チオニル等の存在下、N，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルホルムアニリド、Ｎ－メチルモルホリン、N，Ｎ－ジイソプロピルホルムアミド等と０℃から１００℃に１０分間から２４時間保つことによ

っても得られる。

方法２６：一般式（ＩＩＢ）において、Ra'がヒドロキシアルキル、アミノアルキルまたはモノアルキルアミノアルキルである一般式（ＩＩＢｄ）

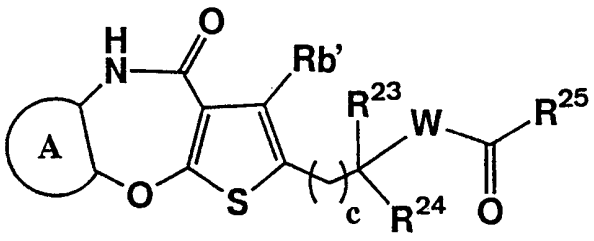


（ＩＩＢｄ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

後述の方法３６に従って合成したRa'がアシロキシアルキルまたはアシルアミノアルキルである一般式（ＩＩＢｅ）

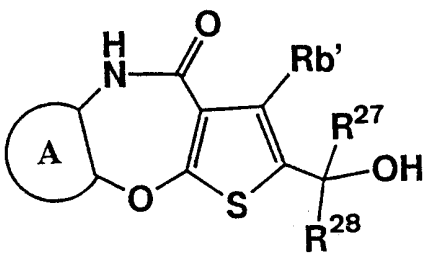


（ＩＩＢｅ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒、水中もしくは水と適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、ピリジン、ジオキサン等との混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア等の塩基もしくは塩酸、臭化水素酸、酢酸、ギ酸、硫酸等の酸と室温から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＩＢｄ）の化合物を得る。

方法２７：一般式（ＩＩＢ）の化合物でRa'がヒドロキシアルキルである化合物のうち、一般式（ＩＩＢｆ）

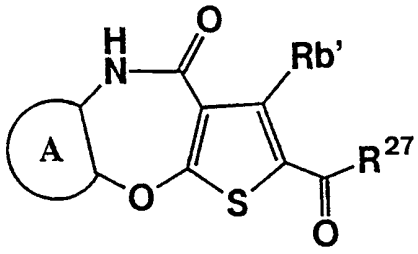


（ＩＩＢｆ）

（式中、R^{27}、R^{28}は同一または異なってそれぞれ炭素数１～４のアルキルを示す。他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

たとえば、一般式（ＩＩＢｇ）



（ＩＩＢｇ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

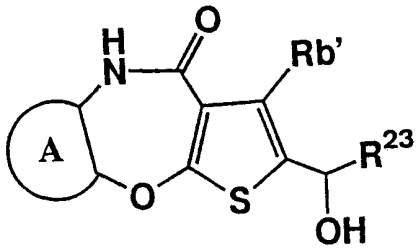
により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、一般式(41)

$$R^{28}MgBr \qquad (41)$$

（式中、R^{28}は炭素数１～４のアルキルを示す。）

により表される化合物等のアルキル金属化合物と０℃から１００℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＩＢｆ）の化合物を得る。

方法２８：一般式（ＩＩＢ）の化合物でRa'がヒドロキシアルキルである化合物のうち、一般式（ＩＩＢｈ）

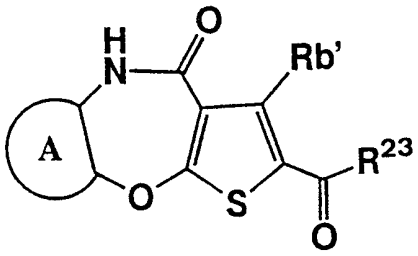


（ＩＩＢｈ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

たとえば、一般式（ＩＩＢｉ）

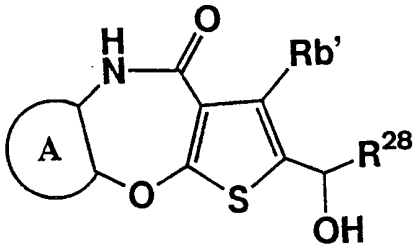


（ⅡＢｉ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等と０℃から１００℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ⅡＢｈ）の化合物を得る。

方法２９：一般式（ⅡＢ）の化合物でRa'がヒドロキシアルキルである化合物のうち、一般式（ⅡＢｊ）



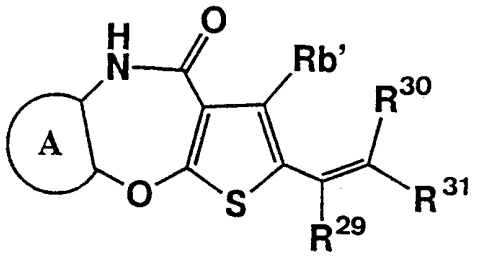
（ⅡＢｊ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

たとえば、一般式（ⅡＢｃ）の化合物を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、一般式(41)で表わされる化合物と０℃から１００℃で１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ⅡＢｊ）の化合物を得る。

方法３０：一般式（ⅡＢ）の化合物でRa'がアルケニルである化合物のうち、一般式（ⅡＢｋ）

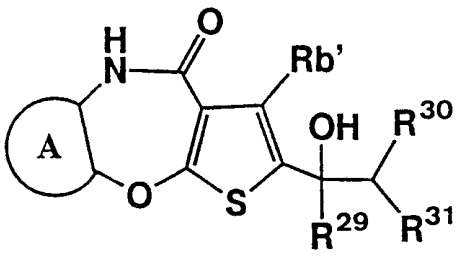


（ＩＩＢｋ）

（式中、R^{29}、R^{30}、R^{31}は同一または異なって水素または炭素数１～３のアルキルを示す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢ）の化合物でRa'がヒドロキシアルキルである化合物のうち、特に一般式（ＩＩＢｌ）

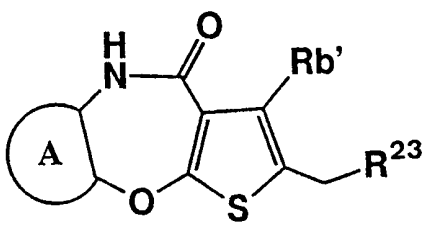


（ＩＩＢｌ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホラストリアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン等、またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、たとえば塩酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸の存在下室温から１９０℃に保つことにより、一般式（ＩＩＢｋ）の化合物が得られる。

方法３１：一般式（ＩＩＢ）の化合物でRa'がアルキルである化合物のうち、一般式（ＩＩＢｍ）



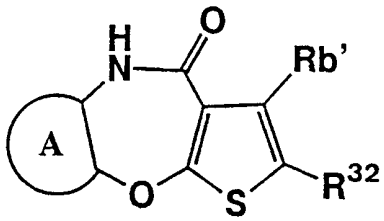
（ＩＩＢｍ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢｉ）の化合物を適当な溶媒中、たとえばトリフルオロ酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロエタン、またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、たとえばトリエチルシラン、水素化アルミニウムリチウム等と０℃から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより一般式（ＩＩＢｍ）の化合物が得られる。

方法３２：一般式（ＩＩＢ）で表わされる化合物のうち、Ra'がメチル以外のアルキルである一般式（ＩＩＢｎ）

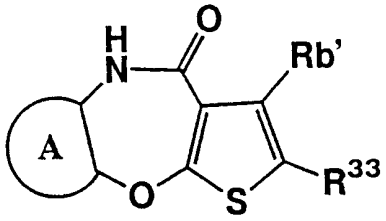


（ＩＩＢｎ）

（式中、R^{32}は炭素数２～５のアルキルを示す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢ）の化合物において、Ra'がアルケニルである一般式（ＩＩＢｏ）



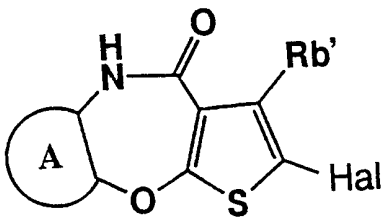
（ＩＩＢｏ）

（式中R^{33}は炭素数２～５のアルケニルを示す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、またはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、たとえばパラジウム－活性炭、水酸化パラジウム、酸化白金等を触媒に用い、０℃から１００℃で常圧から１００気圧で１０分間から２４時

間、水素と保つことにより、一般式（ＩＩＢｎ）の化合物が得られる。

方法３３：一般式（ＩＩＢ）の化合物のうち、Ra'がハロゲンである一般式（ＩＩＢｐ）



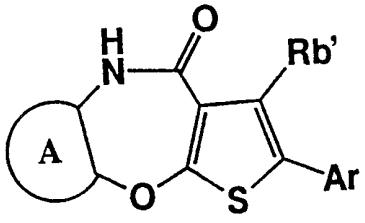
（ＩＩＢｐ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢｂ）の化合物を適当な溶媒中、たとえば酢酸、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、一塩化ヨウ素、Ｎ－ブロモコハク酸イミド、Ｎ－ヨウドコハク酸イミド等と、室温から１００℃で１０分間から２４時間保つことにより一般式（ＩＩＢｐ）の化合物が得られる。

方法３４：一般式（ＩＩＢ）の化合物のうち、Ra'がアリールまたはヘテロアリールである一般式（ＩＩＢｑ）



（ＩＩＢｑ）

（式中、Ａｒはアリールまたはヘテロアリールを表す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢｐ）の化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、

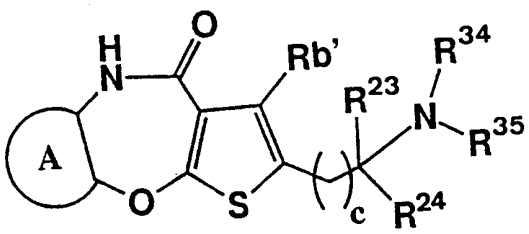
クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、一般式(42)

$$Ar-Y \qquad (42)$$

（式中、Ｙはジヒドロキシボリル、ジエチルボリル、トリブチルスタニル、トリメチルスタニル等を示す。Ａｒは前記と同義である。）

により表される化合物とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等と室温から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＩＢｑ）の化合物が得られる。

方法３５：一般式（ＩＩＢ）において、Ra'がアミノアルキル、モノアルキルアミノアルキルまたはジアルキルアミノアルキルである一般式（ＩＩＢｒ）

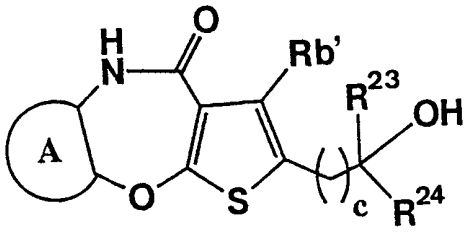


（ＩＩＢｒ）

（式中、R^{34}、R^{35}は同一または異なって水素、またはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル等の炭素数１～５のアルキルを示す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢ）の化合物でRa'がヒドロキシアルキルである化合物のうち、一般式（ＩＩＢｓ）

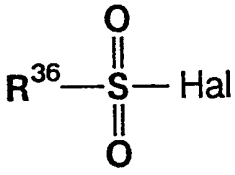


（ＩＩＢｓ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反

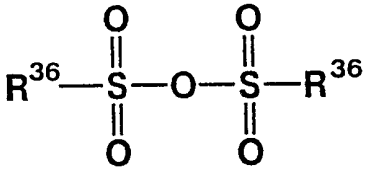
応を阻害しない溶媒中、有機塩基、たとえばピリジン、トリエチルアミン等、もしくは無機塩基、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下に一般式(43)



(43)

(式中、R^{36}はメチル、エチル、トリフルオロメチル、フェニル、4－メチルフェニル等を示す。Ｈａｌは前記と同義である。)

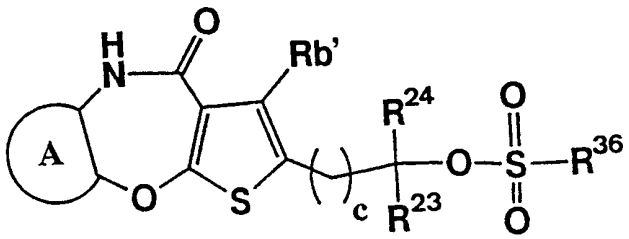
または一般式(44)



(44)

(式中、R^{36}は前記と同義である。)

で表される化合物と室温から１７０℃で１～２４時間保つことにより、一般式(45)

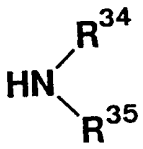


(45)

(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得る。

得られた一般式(45)の化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、一般式(46)



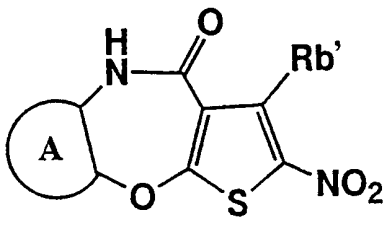
(46)

（式中、各記号は前記と同義である。）
により表される化合物と室温から１００℃に１０分間から２４時間保つことにより、一般式（ＩＩＢｒ）の化合物を得る。

方法３６：一般式（ＩＩＢ）において、Ra'がアシロキシアルキルまたはアシルアミノアルキルである一般式（ＩＩＢｅ）の化合物の合成法。

たとえば前述の一般式（ＩＩＢ）の化合物でRa'がアミノアルキル、モノアルキルアミノアルキルである一般式（ＩＩＢｄ）の化合物を適当な溶媒中、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、前述の一般式(39)または一般式(40)の化合物、またはギ酸エチル、ギ酸フェニル等と、室温から１００℃で１０分間から２４時間保つことによっても一般式（ＩＩＢｅ）の化合物が得られる。

方法３７：一般式（ＩＩＢ）において、Ra'がニトロである一般式（ＩＩＢｔ）

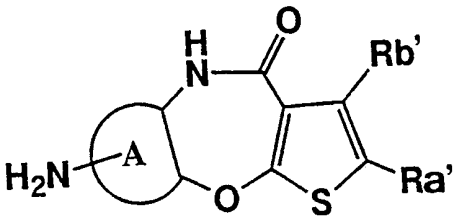


（ＩＩＢｔ）

（式中、各記号は前記と同義である。）
により表される化合物の合成法。

たとえば一般式（ＩＩＢｂ）の化合物を適当なニトロ化試薬、たとえば濃硝酸－濃硫酸、硝酸アセチル、ニトロニウムテトラフルオロボレート等を用いて、０℃から１００℃で１０分間から２４時間反応を行うことによっても一般式（ＩＩＢｔ）の化合物が得られる。

方法３８：一般式（ＩＩＢ）において、環Ａ上の置換基がアミノである一般式（ＩＩＢｕ）

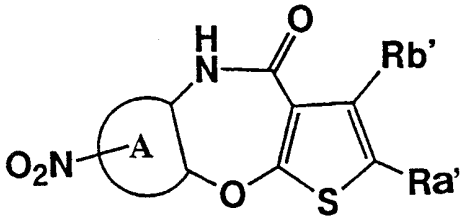


（ＩＩＢｕ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

一般式（ＩＩＢ）の化合物で環Ａ上の置換基がニトロである一般式（ＩＩＢｖ）

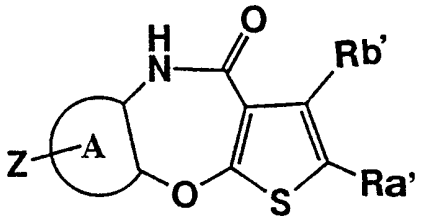


（ＩＩＢｖ）

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を適当な溶媒中、たとえばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンまたはこれらの任意の混合溶媒等の反応を阻害しない溶媒中、たとえばパラジウム－活性炭、水酸化パラジウム、酸化白金等を触媒に用い、０℃から１００℃で常圧から１００気圧で１０分間から２４時間、水素と保つことによっても一般式（ＩＩＢｕ）の化合物が得られる。

方法３９：一般式（ＩＩＢ）において、環Ａ上の置換基がシアノまたはハロゲンである一般式（ＩＩＢｗ）



（ＩＩＢｗ）

（式中、Ｚはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノを示す。その他の各記号は前記と同義である。）

により表される化合物の合成法。

たとえば一般式（ＩＩＢｕ）の化合物を適当な溶媒中、たとえば水、希塩酸中等の反応を阻害しない溶媒中、亜硝酸ナトリウム等を用いて－１０℃から室温でジアゾ化し、引き続きホウフッ化水素酸、フッ化水素－ピリジン、塩化ナトリウム、塩化第一銅、臭化ナトリウム、臭化第一銅、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等と－１０℃から１００℃に保つことによっても一般式（ＩＩＢｗ）の化合物が得られる。

上記方法によって得られる化合物を無機酸または有機酸の塩として精製する場合は次のように行う。一般式（ＩＡ）または一般式（ＩＢ）により表される化合物を適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、塩化メチレン等またはこれらの任意の混合溶媒等に溶解し、ここに塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸または、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸等の有機酸もしくはこれらの水和物を加え、析出する結晶を適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン等またはこれらの任意の混合溶媒から再結晶を行い、一般式（ＩＡ）または一般式（ＩＢ）により表される化合物の無機酸、有機酸との塩またはその水和物あるいは溶媒和物として得ることができる。

得られた本発明に関する化合物はすべて結晶化、クロマトグラフィー、抽出、濾過から選択される１種以上の方法を用いて精製することができる。得られる精製物がラセミ体であるときはたとえば光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより所望の光学活性体に分離することができる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法等により単離することができる。

上記のようにして得られる本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物、就中（ＩＡ）ならびに（ＩＢ）は精神分裂病の陽性症状、陰性症状の双方に有効で、錐体外路系運動障害等の副作用が少なく、顆粒球減少症等の重篤な副作用の少ない新規抗精神病薬として有用である。また本発明化合物（Ｉ）、就中（ＩＡ）ならびに（ＩＢ）はアルツハイマー型痴呆症、そう鬱病の治療薬としても有用である。また、一般式（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）で表される化合物はそれぞれ一般式（ＩＡ）または（ＩＢ）で表される化合物の重要な合成中間体として有用である。

一般式（Ｉ）の化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容される担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤等）、希釈剤、溶解補助剤等と配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤化して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤、デポー剤あるいは坐剤等の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

経口投与のために錠剤を用いる場合、通常用いられる担体にはショ糖、乳糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、コーンスターチ等があり、また通常ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やパラベン類、ソルビン類等の保存剤、アスコルビン酸、α－トコフェロール、システイン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合剤等が加えられる。カプセルとして経口投与する場合、有効な希釈剤は乳糖や乾燥コーンスターチである。経口使用のための液剤はシロップ剤、懸濁剤、溶液剤、乳化剤等があげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。またこれらは甘味付与剤、または風味剤を加えていてもよい。

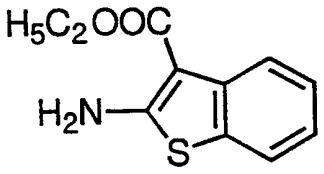
皮下注射、静脈注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法等の非経口投与の場合は通常、活性成分溶液のｐＨを適当に調節し、緩衝させたのち滅菌して調整する。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤としては蒸留水、リンゲル液、等張食塩水等が挙げられる。静注使用には溶質の合計濃度を調節し、その溶液が等張的であるようにする。

坐剤は、薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえばココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するもの等と混合して製造することができる。

投与量は、年齢、体重、投与時間、投与方法、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療をおこなっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容される塩は、低毒性で安全に使用することができ、その１日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、たとえば経口的には約０．０１－３００ｍｇ／人／日、好ましくは０．１－１００ｍｇ／人／日投与され、また非経口的には皮下、静脈内、筋肉内、または直腸内に約０．０１－５０ｍｇ／人／日、好ましくは０．０１－１０ｍｇ／人／日投与されることが望ましい。

以下、本発明を原料合成例、実施例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

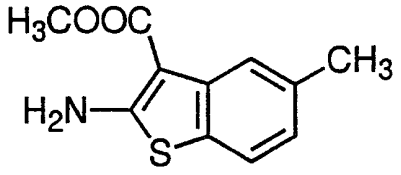
原料合成例１



シクロヘキサノンを出発原料として、文献〔アーシィーフ・デア・ファルマツィー（ヴァインハイム）３１７，６７５（１９８４）〕記載の方法に従い、エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．１０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

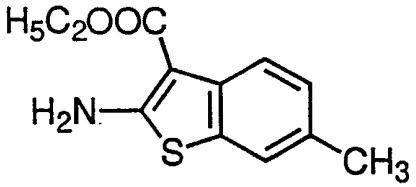
原料合成例２



3－メチルシクロヘキサノンを出発原料として、文献〔アーシィーフ・デア・ファルマツィー（ヴァインハイム）３１７，６７５（１９８４）〕記載の方法に従い、メチル２－アミノ－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを合成した。

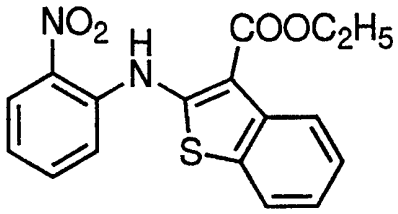
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．８９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ）

原料合成例３



４－メチルシクロヘキサノンを出発原料として、文献〔アーシィーフ・デア・ファルマツィー（ヴァインハイム）３１７，６７５（１９８４）〕記載の方法に従い、エチル２－アミノ－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを合成した。融点：１２６－１２８℃

原料合成例４

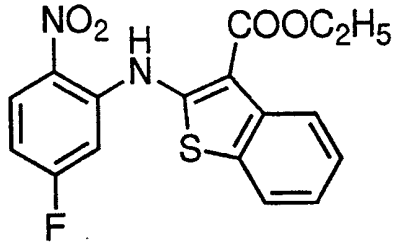


エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５ｇおよび２－フルオロニトロベンゼン２ｍｌをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１５０ｍｌに溶解し、６０℃に加熱した。これに炭酸カリウム８ｇを加え、１００℃で１８時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水中にあけ、析出する結晶を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄後、６０℃で乾燥することによりエチル２－

（２－ニトロアニリノ）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５．７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１２．２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例５

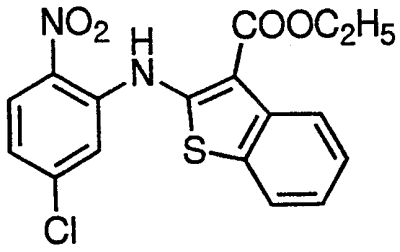


エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート６９．３ｇおよび２，４－ジフルオロニトロベンゼン５０ｇをジメチルスルホキシド５５０ｍｌに溶解し、５０℃に加熱した。これに炭酸カリウム６３ｇを加え、１００℃で７０分間攪拌した。反応溶液を７０℃に放冷し、水２．５Ｌに注いだ。静置後、反応溶液をろ過し、ろ取した橙色の結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、エチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５０．７ｇを得た。

融点１３７－１４０℃．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１２．４０（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＩＲ（ＫＢｒ）：３０８５，２９９３，１６２４，１５８２，１５５３，１５１０，１２７４，１２

０６，１０３５ｃｍ$^{-1}$．　ＭＳ：ｍ／ｅ３６０．

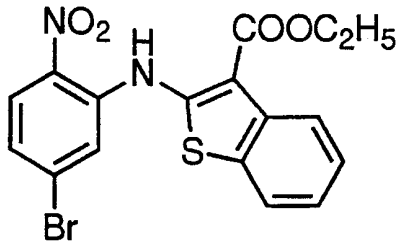
原料合成例６



エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．０ｇ、２，４－ジクロロニトロベンゼン３．８ｇ、ジメチルスルホキシド５５ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（５－クロロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．２ｇを得た。

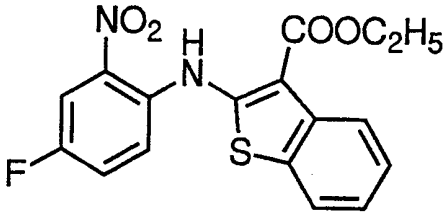
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１２．２７（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例７



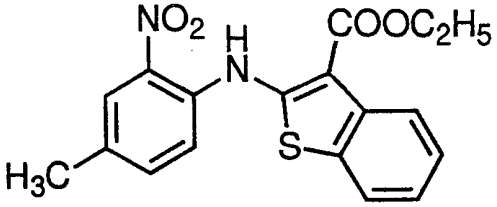
エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２，４－ジブロモニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（５－ブロモ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例８



エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２，５－ジフルオロニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

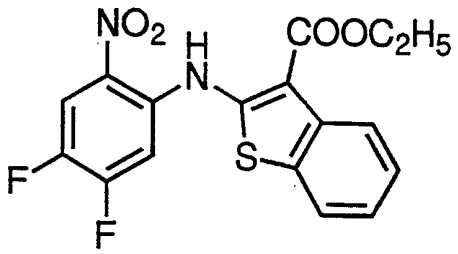
原料合成例９



エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．０ｇ、４－フルオロ－３－ニトロトルエン３．３ｇ、ジメチルスルホキシド５５ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４－メチル－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート６．５ｇを得た。

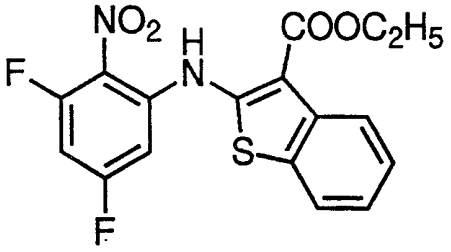
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１２．０６（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例１０



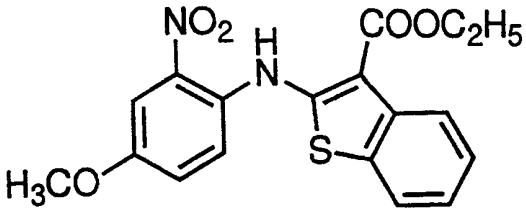
エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２，４，５－トリフルオロニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４，５－ジフルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例１１



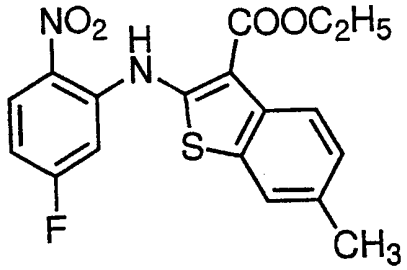
エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２，４，６－トリフルオロニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（３，５－ジフルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例１２



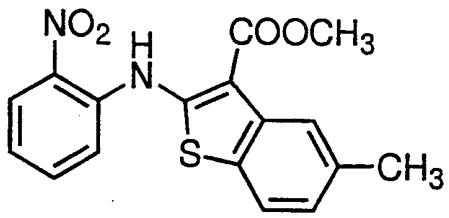
エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２－フルオロ－５－メトキシニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４－メトキシ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例１３



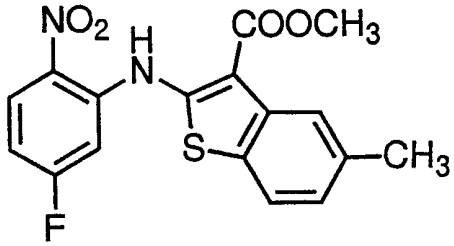
エチル２－アミノ－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．５ｇ、２，４－ジフルオロニトロベンゼン３．１ｇ、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５．１ｇを得た。融点：１４７－１４９℃

原料合成例１４



メチル２－アミノ－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２－フルオロニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、メチル２－（２－ニトロアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得た。

原料合成例１５

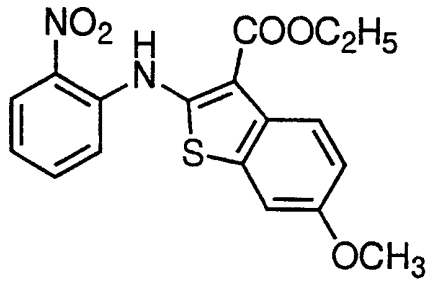


メチル２－アミノ－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．１１ｇ、２，４－ジフルオロニトロベンゼン１．５４ｍｌ、ジメチルスルホキシド３０ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、メチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン

－３－カルボキシレートを得た。

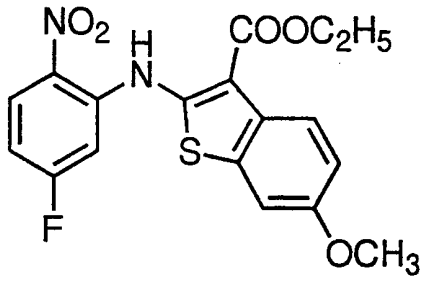
^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１２．４４（ｂｒ，ｓ，１H），８．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．３，３．４Ｈｚ，１H），８．１４（ｓ，１H），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１H），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１H），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１H），６．８３－６．７８（ｍ，１H），４．０９（ｓ，３H），２．４９（ｓ，３H）

原料合成例１６



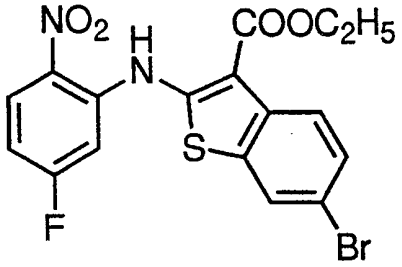
エチル２－アミノ－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２－フルオロニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－６－メトキシ－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例１７



エチル２－アミノ－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、２，４－ジフルオロニトロベンゼン、ジメチルスルホキシドを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

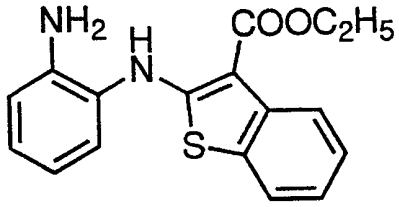
原料合成例１８



エチル６－ブロモ－２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート８．８ｇ、２，４－ジフルオロニトロベンゼン５．６ｇおよびジメチルスルホキシド１００ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル６－ブロモ－２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１２．３５（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，１Ｈ），４．５３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例１９

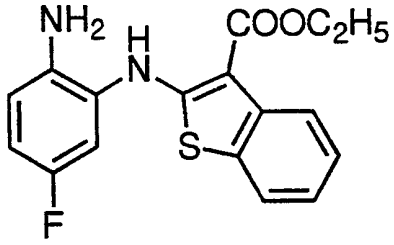


エチル２－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．９ｇを酢酸エチル２００ｍｌに溶解し、１０％パラジウム炭素０．５ｇを加え、６０℃で６０ｋｇ／ｃｍ^{2}の水素と５時間攪拌した。反応液を冷却後、触媒を濾別し、濾液を減圧下留去することにより、エチル２－（２－アミノアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．６１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．

３３－７．３５（m，２H），７．１０－７．１２（m，２H），６．８０－６．８６（m，２H），４．４７（q，J＝７．３Hz，２H），３．８８（ｂｒ，ｓ，２H），１．５０（t，J＝７．３Hz，３H）

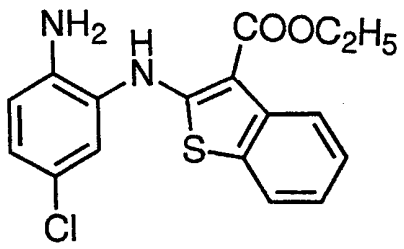
原料合成例２０



エチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５０．７ｇを酢酸エチル１０００ｍｌに溶解し、１０％パラジウム炭素８．０ｇを加え、５５℃で６０ｋｇ／ｃｍ^2 の水素と５時間攪拌した。反応液を冷却後、触媒を濾別し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製することにより、エチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート２４．５ｇを得た。

融点１４１－１４２℃．^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：９．８７（s，１H），８．１４（d，J＝８．８Hz，１H），７．５０（d，J＝７．３Hz，１H），７．３１－７．３５（m，１H），７．１９－７．１１（m，２H），６．７５－６．８５（m，２H），３．６９（ｂｒ，ｓ，２H），４．４５（q，J＝７．３Hz，２H），１．４８（t，J＝７．３Hz，３H）．ＩＲ（ＫＢｒ）：３４１７，３３５３，３２３４，２９９４，１６３３，１６０５，１５５１，１４７９，１３８４，１２３５，１０３９ｃｍ$^{-1}$．ＭＳ：ｍ／ｅ３３０

原料合成例２１



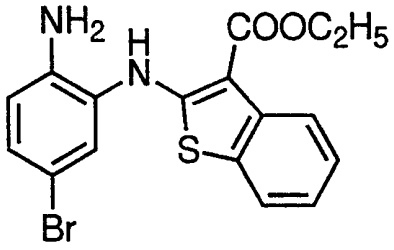
エチル２－（５－クロロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．２ｇをエタノール４０ｍｌ懸濁させ、エタノール５０ｍｌおよび１８％塩酸５０ｍｌに塩化（ＩＩ）スズ・２水和物７．７ｇを溶解した溶液を攪拌下加え、６０℃で２時間攪拌した後、３０℃まで冷却した。反応液が塩基性になるまで炭酸カリウムを加え、セライト濾過の後、濾液を酢酸エチルで抽出、水洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。自然濾過の後減圧下溶媒を留去することによりエチル２－（２－アミノ－５－クロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート２．６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．７１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例２２

またエチル２－（５－クロロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い、原料合成例１９記載の方法によっても、エチル２－（２－アミノ－５－クロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

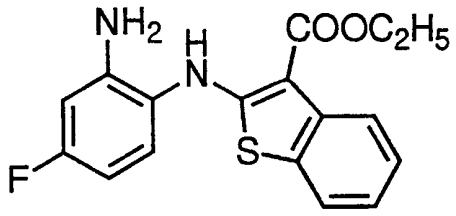
原料合成例２３



エチル２－（５－ブロモ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧

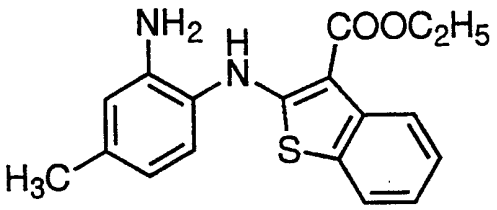
ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法により、エチル２－（２－アミノ－５－ブロモアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例２４



エチル２－（４－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法によりエチル２－（２－アミノ－４－フルオロ－アニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例２５

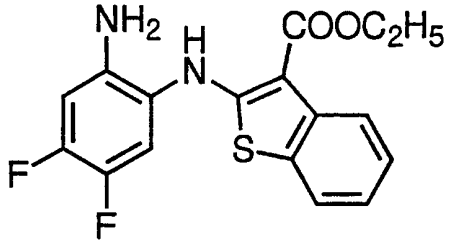


エチル２－（４－メチル－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート６．５ｇ、酢酸エチル１４０ｍｌ、１０％パラジウム炭素および水素５００ｍｇ（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法により、エチル２－（２－アミノ－４－メチルアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．４６（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，７，８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．

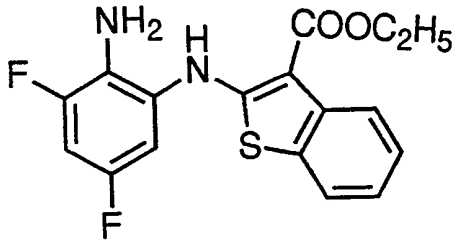
６７（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例２６



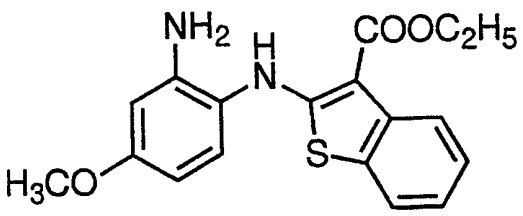
エチル２－（４，５－ジフルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－４，５－ジフルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例２７



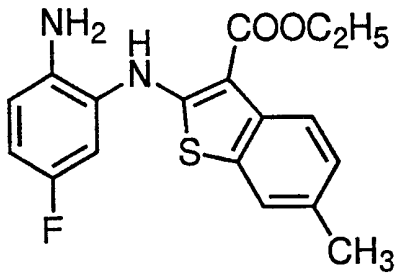
エチル２－（３，５－ジフルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－３，５－ジフルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例２８



エチル２－（４－メトキシ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－４－メトキシアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

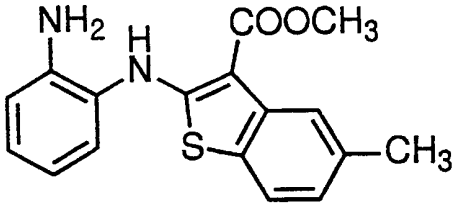
原料合成例２９



エチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１．９ｇ、酢酸エチル２００ｍｌ、１０％パラジウム炭素０．４ｇおよび水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法により、エチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１．５４ｇを得た。

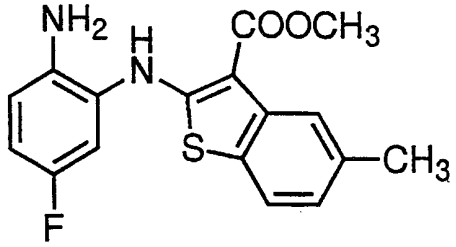
融点：１７４－１７５℃

原料合成例３０



メチル２－（２－ニトロアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法により、メチル２－（２－アミノアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

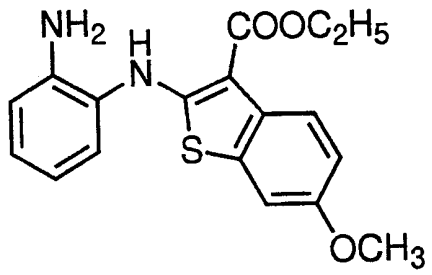
原料合成例３１



メチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．４２ｇ、酢酸エチル４００ｍｌ、１０％パラジウム炭素および水素４００ｍｇ（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法により、メチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１．８２ｇを得た。

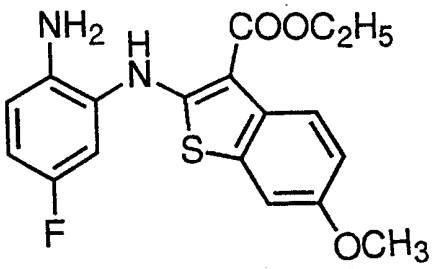
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．８４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．７７（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）

原料合成例３２



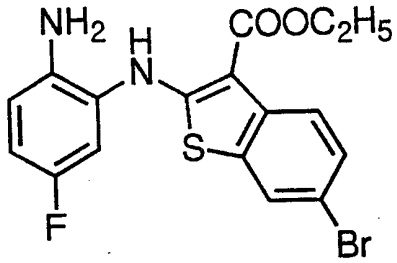
エチル２－６－メトキシ－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法により、エチル２－（２－アミノアニリノ）－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例３３



エチル２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法により、エチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例３４



エチル６－ブロモ－２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１０ｇ、エタノール８０ｍｌ、１８％塩酸８０ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物２０．６ｇを用い原料合成例２１記載の方法により、エチル６－ブロモ－２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．８ｇを得た。

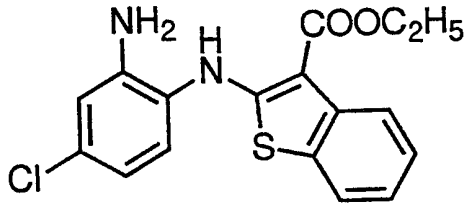
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．８１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７６（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例３５

また、エチル６－ブロモ－２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法によって

も、エチル６－ブロモ－２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例３６



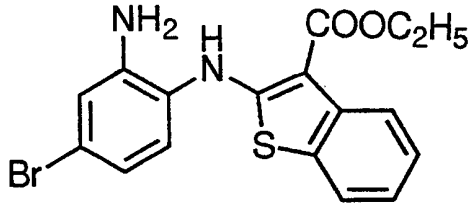
エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート６．０ｇ、２，５－ジクロロニトロベンゼン５．８ｇ、ジメチルスルホキシド７０ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４－クロロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートの粗結晶９．５ｇを得た。これを精製することなく、エタノール１００ｍｌ、１８％塩酸１００ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物２２．５ｇを用い原料合成例２１記載の方法と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－４－クロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，３．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例３７

また、エチル２－（４－クロロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法と同様の方法によっても、エチル２－（２－アミノ－４－クロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例３８



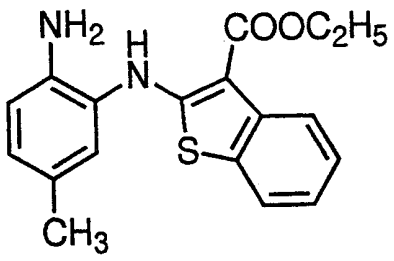
エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート６．０ｇ、２，５－ジブロモニトロベンゼン８．５ｇ、ジメチルスルホキシド７０ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４－ブロモ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートの粗結晶７．３ｇを得た。これを精製することなく、エタノール７０ｍｌ、１８％塩酸７０ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物１５．７ｇを用い原料合成例２１記載の方法と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－４－ブロモアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例３９

また、エチル２－（４－ブロモ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法によっても、エチル２－（２－アミノ－４－ブロモアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

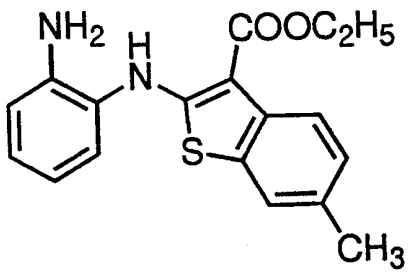
原料合成例４０



エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３ｇ、３－フルオロ－４－ニトロトルエン２．１ｇ、ジメチルスルホキシド２５ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法によりエチル２－（５－メチル－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５．４ｇを得た。これを精製することなく１０％パラジウム炭素１．５ｇを用い原料合成例１９記載の方法と同様の方法によって、エチル２－（２－アミノ－５－メチルアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１．６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．６１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例４１



エチル２－アミノ－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．１８ｇ、２－フルオロニトロベンゼン２．５ｇ、ジメチルスルホキシド５０ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル６－メチル－２－（２－ニトロアニリノ）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート

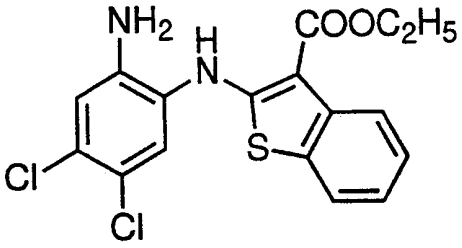
の粗結晶７．５ｇを得た。これを精製することなく、エタノール５０ｍｌ、１８％塩酸７０ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物１６ｇを用い原料合成例２１記載の方法と同様の方法により、エチル－２－（２－アミノアニリノ）－６－メチル－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．５３（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｍ，２Ｈ），６．８３－６．８０（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例４２

また、エチル６－メチル－２－（２－ニトロアニリノ）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９記載の方法により、エチル２－（２－アミノアニリノ）－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例４３



エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート６．０ｇ、２，４，５－トリクロロニトロベンゼン６．８ｇおよびジメチルスルホキシド７０ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（４，５－ジクロロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートの粗結晶１０．３ｇを得た。これを精製することなく、エタノール１００ｍｌ、１８％塩酸１００ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物２２．８ｇを用い原料合成例２１記載の方法と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－４，

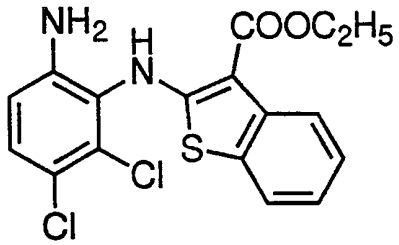
5－ジクロロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート5．3gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：9．33（s，1H），8．15（d，J＝7．3Hz，1H），7．44（d，J＝7．8Hz，1H），7．32（dd，J＝7．8，7．3Hz，1H），7．25（d，J＝8．8Hz，1H），7．12（dd，J＝7．8，7．3Hz，1H），6．69（d，J＝8．8Hz，1H），4．47（q，J＝7．3Hz，2H），4．10（br，s，2H），1．49（t，J＝7．3Hz，3H）

原料合成例44

またエチル2－（4，5－ジクロロ－2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート、酢酸エチル、10％パラジウム炭素および水素（60気圧kg／cm^2）を用い原料合成例19と同様の方法によっても、エチル2－（2－アミノ－4，5－ジクロロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレートを得る。

原料合成例45

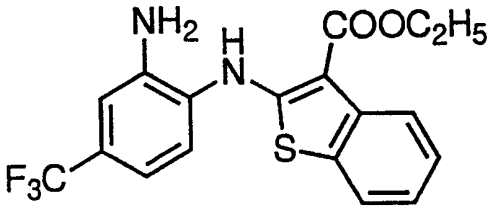


エチル2－アミノベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート6．6g、2，3，4－トリクロロニトロベンゼン7．0gおよびジメチルスルホキシド70ml を用い原料合成例4記載の方法と同様の方法により、エチル2－（2，3－ジクロロ－6－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレートの粗結晶12gを得た。これを精製することなく、エタノール40ml、18％塩酸60ml および塩化（II）スズ・2水和物24．6gを用い原料合成例21記載の方法と同様の方法により、エチル2－（6－アミノ－2，3－ジクロロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート4．2gを得た。

原料合成例４６

また、エチル２－（２，３－ジクロロ－６－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法によっても、エチル２－（６－アミノ－２，３－ジクロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

原料合成例４７



エチル２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５．０ｇ、４－フルオロ－３－ニトロベンゾトリフルオライド５．１ｇおよびジメチルスルホキシド６５ｍｌを用い原料合成例４記載の方法と同様の方法により、エチル２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチルアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレートを１２ｇを得た。これを精製することなくエタノール５０ｍｌ、１８％塩酸５０ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物１０．９ｇを用い原料合成例２１記載の方法と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－４－トリフルオロメチルアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート２．８ｇを得た。

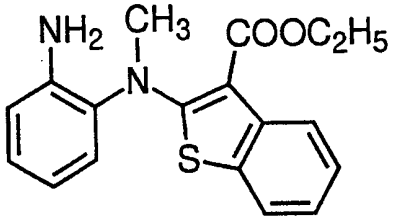
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．９３（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝７．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），１．５１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

原料合成例４８

また、エチル２－（２－アミノ－４－トリフルオロメチルアニリノ）ベンゾ

〔b〕チオフェン－３－カルボキシレート、酢酸エチル、１０％パラジウム炭素および水素（６０気圧ｋｇ／ｃｍ^2）を用い原料合成例１９と同様の方法によっても、エチル２－（２－アミノ－４－トリフルオロメチルアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボキシレートを得る。

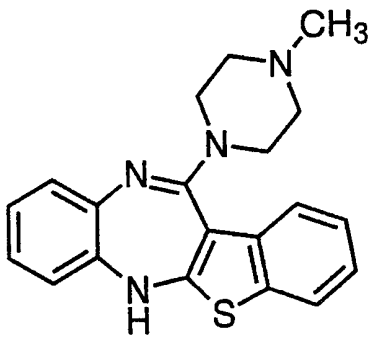
原料合成例４９



エチル２－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボキシレート６．０ｇをN，Ｎ－ジメチルホルムアミド１２０ｍｌに溶解し、０℃で撹拌しているところに、カリウム第三ブトキシド３．０ｇを徐々に加えた。さらに氷冷下ヨウ化メチル１２．４ｇを滴下した後、０℃で５分間撹拌し室温まで昇温する。反応溶液を酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。自然濾過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で分離することにより、エチル２－（Ｎ－メチル－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボキシレートの粗結晶２．８ｇを得た。これを精製することなく、エタノール５０ｍｌ、１８％塩酸５０ｍｌおよび塩化（ＩＩ）スズ・２水和物１２．６ｇを用い原料合成例２１記載の方法と同様の方法により、エチル２－（２－アミノ－Ｎ－メチルアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボキシレート３．２ｇを得た。

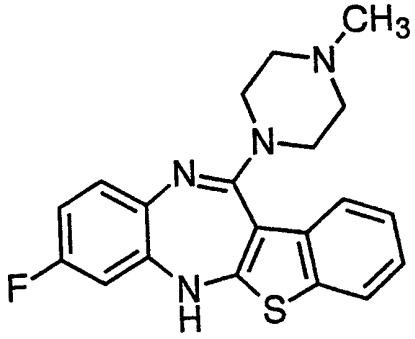
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ：８．０７（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７４（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）

実施例１



エチル２－（２－アミノアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．５ｇおよび１－メチルピペラジン２０ｍｌをアニソール５０ｍｌに溶解し、室温で攪拌しながら四塩化チタン３．１ｍｌを滴下した。滴下終了後、１４０℃で２０時間攪拌した。反応液を８０℃まで冷却し、氷水中に加え、析出する沈殿を濾別した。濾液を酢酸エチル９００ｍｌで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥（$MgSO_4$）後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製後、得られた油状物を酢酸エチル５０ｍｌに溶解し、マレイン酸５８０ｍｇの酢酸エチル溶液１０ｍｌを加え析出する結晶を濾取し、酢酸エチル／メタノールにて再結晶することにより、１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイン酸塩１．１４ｇを得た。融点２４８－２４９℃（分解）

実施例２



エチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－

3－カルボキシレート２４．５ｇおよび１－メチルピペラジン１３５ｍｌをアニソール４００ｍｌに溶解し、室温で攪拌しながら四塩化チタン２１ｍｌを滴下した。滴下終了後、１４０℃で１７時間攪拌した。反応液を８０℃まで冷却し、氷水中に加え、析出する沈殿を濾別した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製後、得られた油状物１７ｇを酢酸エチル４００ｍｌに溶解し、マレイン酸５．９ｇの酢酸エチル１００ｍｌ、エタノール２０ｍｌ溶液を加え析出する結晶を濾取し、エタノールにて再結晶することにより、８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩１０．２ｇを得た。

融点２２５－２２７℃（分解）．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，１Ｈ），６．６３（ｄｄ，１Ｈ），６．０３（ｓ，２Ｈ）２．５－４．５（ｂｒ，ｓ，８Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ）．ＩＲ（ＫＢｒ）：３４３５，３２８３，３０６０，２８３７，２６１４，１６１６，１５８０，１４６３，１３８７，１３５３，１１５２，９６６，８６５，ｃｍ$^{-1}$．ＭＳ：ｍ／ｅ３６６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，５９．７４；Ｈ，４．８０；Ｎ，１１．６１％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．７１；Ｈ，４．８２；Ｎ，１１．４６％．

実施例３

または、マレイン酸２当量を用いることにより、８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイン酸塩・１水和物を得た。融点１２３－１２５℃（分解）

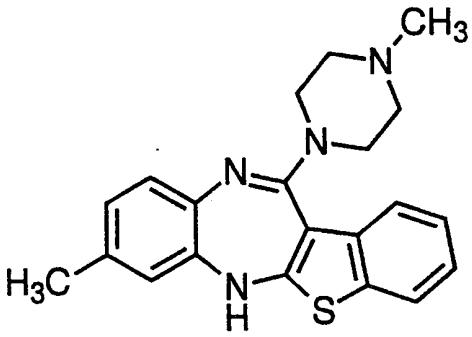
実施例4

または、マレイン酸の代わりにフマル酸を用いることにより、8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1／2フマル酸塩494mgを得た。融点193－195℃（分解）

実施例5

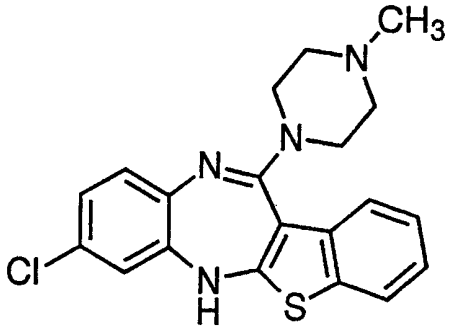
または、マレイン酸の代わりに塩酸2当量を用いることにより、8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・2塩酸塩・3水和物を得た。融点268－270℃（分解）

実施例6



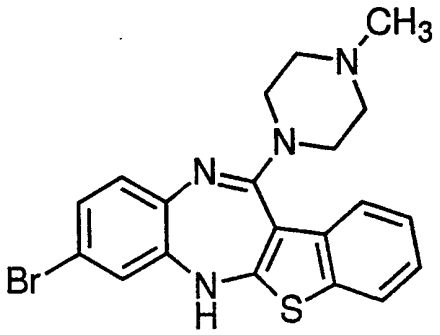
エチル2－（2－アミノ－5－メチルアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート1．6g、1－メチルピペラジン8ml、アニソール25ml、四塩化チタン1．3mlおよびマレイン酸100mgを用い実施例1記載の方法と同様の方法により、8－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・3／2マレイン酸塩166mgを得た。融点198－201℃（分解）

実施例7



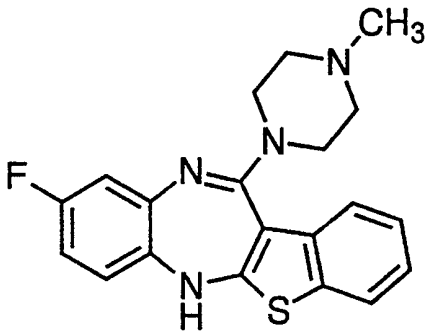
エチル２－（２－アミノ－５－クロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート２．６ｇ、１－メチルピペラジン１５ｍｌ、アニソール５０ｍｌおよび四塩化チタン２．３ｍｌを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン３６３ｍｇを得た。融点８７－９０℃（分解）

実施例８



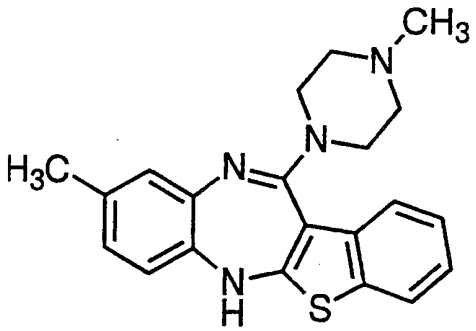
エチル２－（２－アミノ－５－ブロモアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソールおよび四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８－ブロモ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例９



エチル２－（２－アミノ－４－フルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソール、四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、９－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

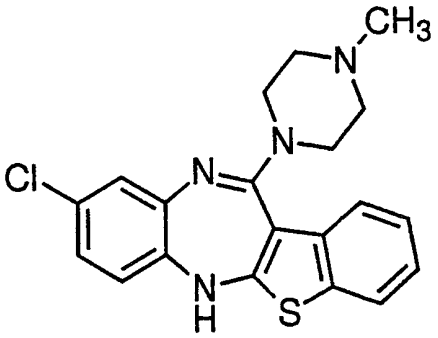
実施例１０



エチル２－（２－アミノ－４－メチルアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．７ｇ、１－メチルピペラジン１９ｍｌ、アニソール６０ｍｌ、四塩化チタン３．０ｍｌを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、９－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１．１８ｇを得た。融点１８４－１８６℃：

Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{22}N_4S$：Ｃ，６９．５８；Ｈ，６．１２；Ｎ，１５．４６％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６９．４５；Ｈ，６．２０；Ｎ，１５．１１％．

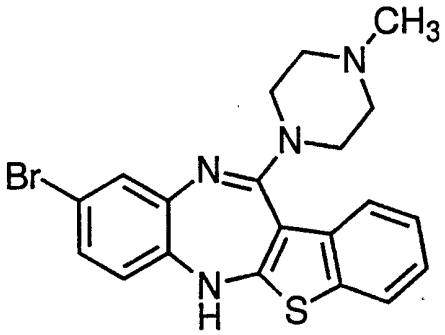
実施例１１



エチル２－（２－アミノ－４－クロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．０ｇ、１－メチルピペラジン１７ｍｌ、アニソール７５ｍｌ、四塩化チタン２．９ｍｌおよびマレイン酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、９－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイン酸塩・１／２水和物１．３７ｇを得た。

融点１０５－１０７℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}N_4S \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$：Ｃ，５３．８９；Ｈ，４．５２；Ｎ，８．９８％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．９４；Ｈ，４．４５；Ｎ，９．００％．

実施例１２

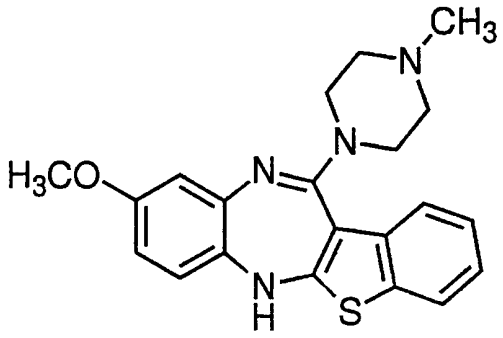


エチル２－（２－アミノ－４－ブロモアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．３ｇ、１－メチルピペラジン１７ｍｌ、アニソール７５ｍｌ、四塩化チタン３．０ｍｌおよびマレイン酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、９－ブロモ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイ

ン酸塩を得た。融点１１３－１１４℃（分解）

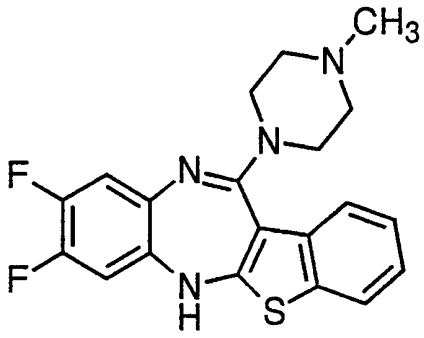
Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}BrN_4S \cdot 2C_4H_4O_4$：Ｃ，５０．９９；Ｈ，４．１３；Ｎ，８．５０％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５０．７３；Ｈ，４．１５；Ｎ，８．６０％．

実施例１３



エチル２－（２－アミノ－４－メトキシアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソール、四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、９－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

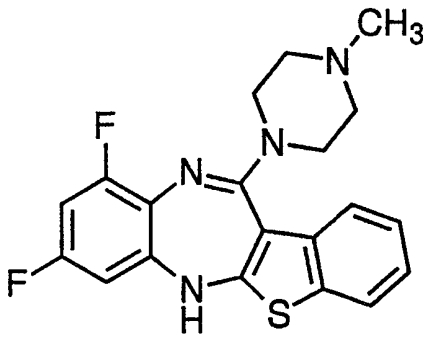
実施例１４



エチル２－（２－アミノ－４，５－ジフルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソールおよび四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８，９－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３

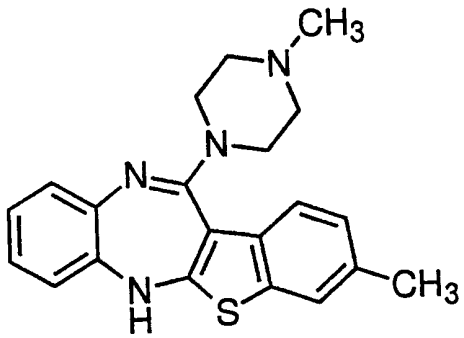
－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例１５



エチル２－（２－アミノ－３，５－ジフルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソールおよび四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８，１０－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例１６

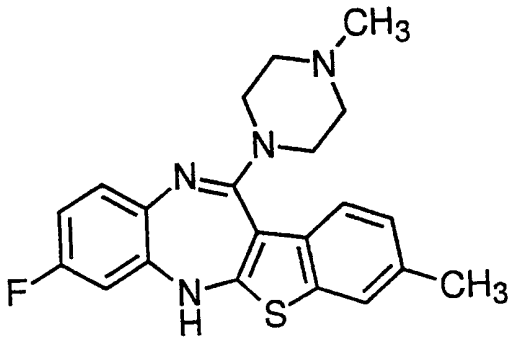


エチル２－（２－アミノアニリノ）－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．７ｇ、１－メチルピペラジン８０ｍｌ、アニソール１６ｍｌ、四塩化チタン３ｍｌを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、３－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１．４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．

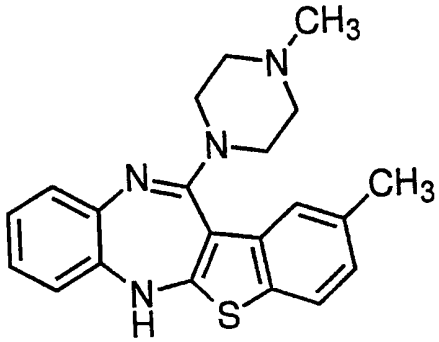
０３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），４．２０－１．７５（ｍ，８Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

実施例１７



エチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）－６－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソール、四塩化チタンおよび塩酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－３－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２塩酸塩・３／２水和物を得た。融点２７３－２７５℃（分解）

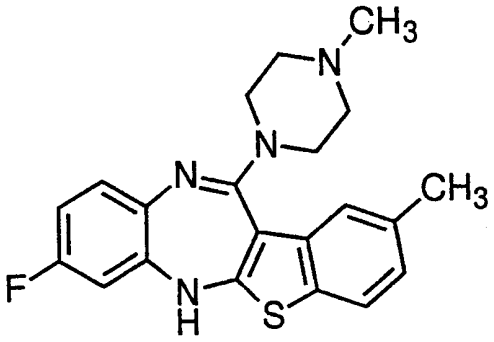
実施例１８



メチル２－（２－アミノアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソール、四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、２－メチル－１２－（４－メチルピペ

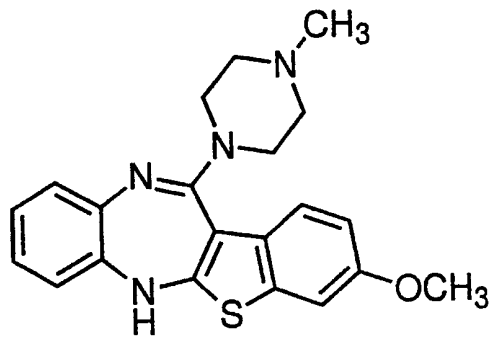
ラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例１９



メチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）－５－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１．８２ｇ、１－メチルピペラジン９．７ｍｌ、アニソール３０ｍｌ、四塩化チタン１．５１ｍｌおよびマレイン酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－２－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸・１／２H_2O ０９２８ｍｇを得た。融点：１９９－２０１℃（分解）．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{21}FN_4S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$：Ｃ，５９．３９；Ｈ，５．１８；Ｎ，１１．０８％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．４９；Ｈ，４．９８；Ｎ，１１．０４％．

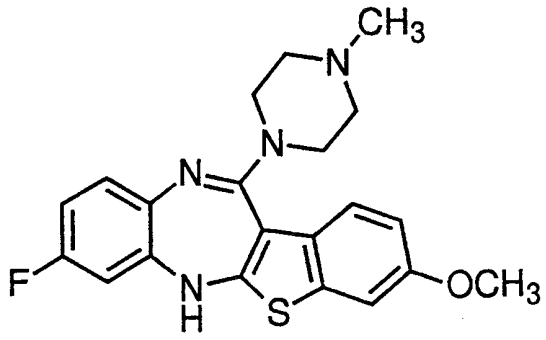
実施例２０



エチル２－（２－アミノアニリノ）－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソール、四塩化チタンを用

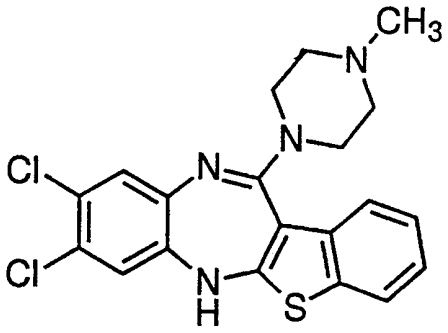
い実施例１記載の方法と同様の方法により、３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例２１



エチル２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート、１－メチルピペラジン、アニソールおよび四塩化チタンを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

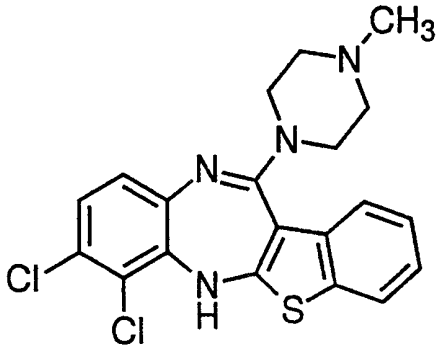
実施例２２



エチル２－（２－アミノ－４，５－ジクロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート５．３ｇ、１－メチルピペラジン２７ｍｌ、アニソール１２０ｍｌ、四塩化チタン４．８ｍｌおよびフマル酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、８，９－ジクロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピ

ン・１フマル酸塩５７１ｍｇを得た。融点２４３－２４５℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{18}C_{12}N_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，５４．０４；Ｈ，４．１６；Ｎ，１０．５０％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５４．００；Ｈ，４．１０；Ｎ，１０．４１％．

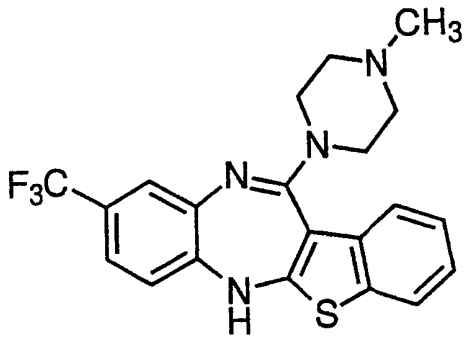
実施例２３



エチル２－（６－アミノ－２，３－ジクロロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート４．２ｇ、１－メチルピペラジン２２ｍｌ、アニソール１００ｍｌ、四塩化チタン３．９ｍｌおよびフマル酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、７，８－ジクロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１フマル酸塩６６０ｍｇを得た。

融点２３５－２３６℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{18}Cl_2N_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，５４．０４；Ｈ，４．１６；Ｎ，１０．５０％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．６９；Ｈ，４．１９；Ｎ，１０．３３％．

実施例２４

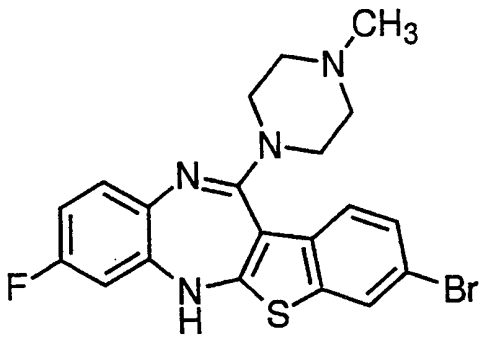


エチル２－（２－アミノ－４－トリフルオロメチルアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チ

オフェン－３－カルボキシレート２．８ｇ、１－メチルピペラジン１５ｍｌ、アニソール６０ｍｌ、四塩化チタン２．５ｍｌおよびマレイン酸を用い実施例１記載の方法と同様の方法により、１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－９－トリフルオロメチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイン酸塩３６３ｍｇを得た。

融点１２８－１２９℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{19}F_3N_4S \cdot 2C_4H_4O_4$：Ｃ，５３．７０；Ｈ，４．２０；Ｎ，８．６４％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．５６；Ｈ，４．２６；Ｎ，８．５６％．

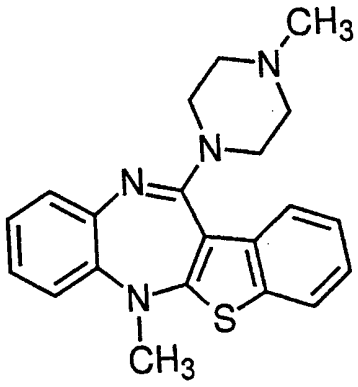
実施例２５



エチル６－ブロモ－２－（２－アミノ－５－フルオロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．８ｇ、１－メチルピペラジン１６ｍｌ、アニソール８５ｍｌおよび四塩化チタン３．０ｍｌを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、３－ブロモ－８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１．１６ｇを得た。融点２１９－２２１℃：

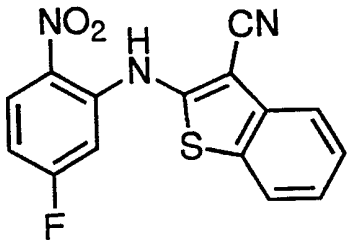
Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{18}BrFN_4S$：Ｃ，５３．９４；Ｈ，４．０７；Ｎ，１２．５８％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．７２；Ｈ，３．８８；Ｎ，１２．４１％．

実施例２６



エチル２－（Ｎ－メチル－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート３．２ｇ、１－メチルピペラジン、アニソール８０ｍｌ、および四塩化チタン３．５ｍｌを用い実施例１記載の方法と同様の方法により、６－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１６６ｍｇを得た。融点８８－９０℃

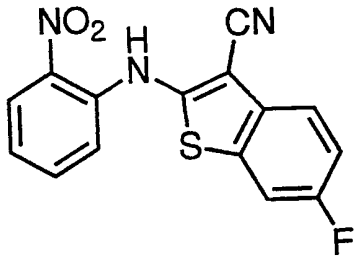
原料合成例５０



２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル１１６ｇ、ジメチルホルムアミド３７０ｍｌ及び２，４－ジフルオロニトロベンゼン７３ｍｌの溶液に粉砕した炭酸カリウム２７６ｇを加え、５５℃で５．５時間攪拌した。反応液を氷冷下３０分間攪拌した後、水１．９Ｌを加え、さらに３０分間攪拌した。析出した結晶を吸引濾過し、水１．９Ｌで洗浄した後、乾燥箱にて終夜乾燥を行うことにより粗結晶１９８ｇを得た。得られた粗結晶を酢酸エチル７００ｍｌに懸濁し、水分を除去しながら攪拌下２時間加熱還流した。次いで冷却し、２０℃で１時間攪拌した後、析出している結晶を吸引濾過し、酢酸エチル１５０ｍｌにて洗浄後、乾燥することによって２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベン

ゾ〔b〕チオフェン－３－カルボニトリル１２３ｇを得た（赤色結晶性粉末）。
融点１６１－１６３℃

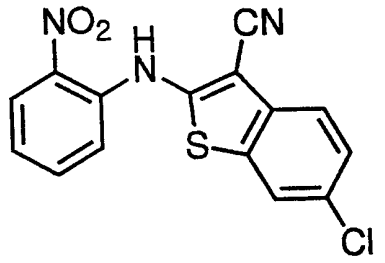
原料合成例５１



２－アミノ－６－フルオロベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボニトリル１５ｇ、テトラヒドロフラン１４０ｍｌおよび２－フルオロニトロベンゼン１１．３ｇの溶液に氷冷下６０％水素化ナトリウム３．５ｇを少量ずつ加え、５℃で３０分間静置した後析出した結晶を吸引濾過し、イソプロピルエーテル１２０ｍｌにて洗浄後乾燥することによって6－フルオロ－２－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボニトリル８．０ｇを得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１０．１３（ｂｒ．ｓ，１H），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１H），７．７５（ｍ，１H），７．６１－７．５７（ｍ，２H），７．４３（ｍ，１H），７．２５（ｍ，１H），７．１０（ｍ，１H）

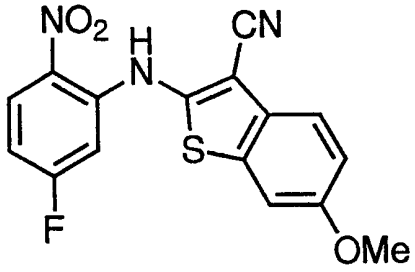
原料合成例５２



２－アミノ－６－クロロベンゾ〔b〕チオフェン－３－カルボニトリルおよび２－フルオロニトロベンゼンを用い、原料合成例５１記載の方法と同様の方法により６－クロロ－２－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－３－カ

ルボニトリルを得る。

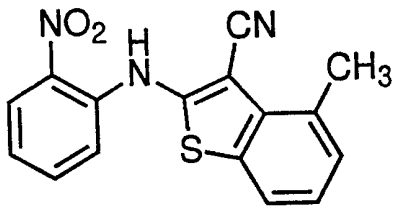
原料合成例５３



２－アミノ－６－メトキシベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル５．２ｇ、および２，４－ジフルオロニトロベンゼン４．０ｇを用い、原料合成例５１記載の方法と同様の方法により６－メトキシ－２－（５－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル２．５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１０．０４（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）

原料合成例５４

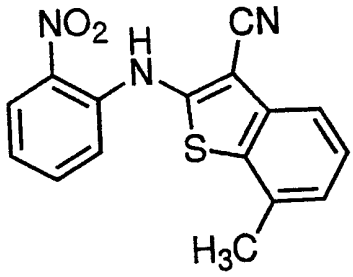


２－アミノ－４－メチルベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル３．８ｇ、２－クロロニトロベンゼン３．５ｇおよびジメチルスルホキシド４５ｍｌを用い、原料合成例５１記載の方法と同様の方法により４－メチル－２－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル５．８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１０．３１　（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），

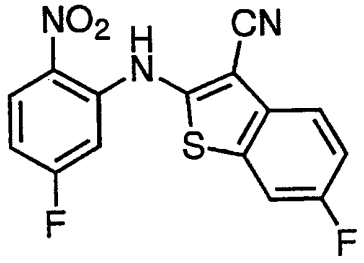
8．28（d，J＝8．3Hz，1H），7．66－7．52（m，3H），7．27－7．11（m，2H），7．08（d，J＝7．4Hz，1H），2．81（s，3H）

原料合成例55



2－アミノ－7－メチルベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル、および2－フルオロニトロベンゼンを用い、原料合成例51記載の方法と同様の方法により7－メチル－2－（2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリルを得る。

原料合成例56

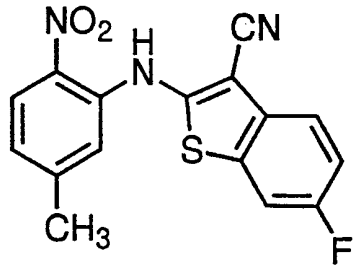


2－アミノ－6－フルオロベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル4．9gおよび2，4－ジフルオロニトロベンゼン4．1gを用い、原料合成例51記載の方法と同様の方法により6－フルオロ－2－（5－フルオロ－2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル7．8gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：10．23（br，s，1H），8．35（dd，J＝9．3，5．1Hz，1H），7．81（dd，J＝8．8，4．9Hz，1H），7．48（d，J＝8．3Hz，1H），7．31－7．28（m，1H），7．14（d，J＝9．3Hz，1H），6．76

（m，１Ｈ）

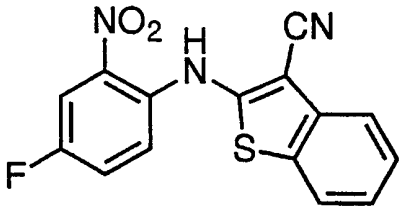
原料合成例５７



２－アミノ－６－フルオロベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル５．０ｇ、３－フルオロ－４－ニトロトルエン４．７ｇおよびジメチルスルホキシド５５ｍｌを用い、原料合成例５１記載の方法と同様の方法により６－フルオロ－２－（５－メチル－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル７．５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１０．１９（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）

原料合成例５８

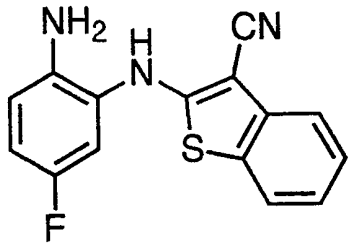


２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル４．０ｇおよび２，５－ジフルオロニトロベンゼン３．７ｇを用い、原料合成例５１記載の方法と同様の方法により２－（４－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル６．７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．９４（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），

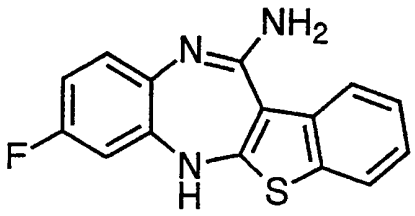
8．01（m，1H），7．79（d，J＝7．9Hz，1H），7．71（d，J＝8．3Hz，1H），7．62（m，1H），7．50（dd，J＝7．3，8．3Hz，1H），7．42－7．35（m，2H）

原料合成例59



86%ハイドロサルファイトナトリウム233gをジメチルホルムアミド240mlに懸濁し、110℃に加熱した。この懸濁液に2－（5－フルオロ－2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル120g、ジメチルホルムアミド720ml及び水27．5mlを65－70℃に加熱した溶液を110℃で滴下した。反応液を110℃で1時間加熱攪拌した後、20℃まで冷却し、水3．3Lを6回に分けて1時間で加え、更に1．5時間20℃で攪拌した。析出した結晶を吸引濾過し、2Lの水で洗浄することにより、2－（2－アミノ－5－フルオロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリルを158g（湿重量）得た（黄土色結晶）。融点178－180℃（分解）

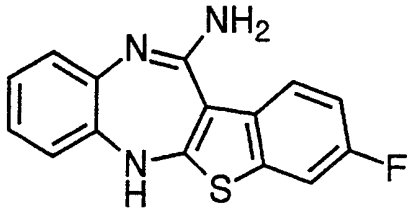
実施例27



2－（2－アミノ－5－フルオロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル155gをメタノール250ml及び水200mlの混液に懸濁し、

３５％塩酸水４２ｍｌを加え、攪拌下５．５時間加熱還流した。次いで反応液を冷却し、２０℃で１時間攪拌した後、析出した結晶を吸引濾過し、水５００ｍｌ、イソプロピルアルコール２００ｍｌの順に洗浄後、乾燥箱にて終夜乾燥し、１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１０４ｇを得た（黄色結晶）。融点２１３－２１６℃（分解）

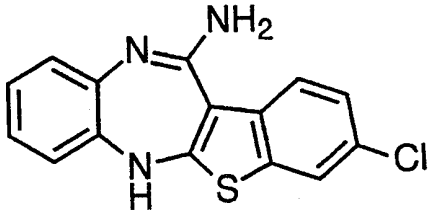
実施例２８



塩化（ＩＩ）スズ５０ｇを、５０℃に加熱した１８％塩酸２５０ｍｌ溶液に溶解し、６－フルオロ－２－（２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル２０ｇをエタノール２８０ｍｌに懸濁させた溶液を加え、４時間加熱還流した。その後、反応溶液を４０℃まで冷却し、水１Ｌに注ぎ３０分間静置した。析出した結晶を吸引濾過し、５００ｍｌの水で洗浄することにより１２－アミノ－３－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１５ｇを得た。

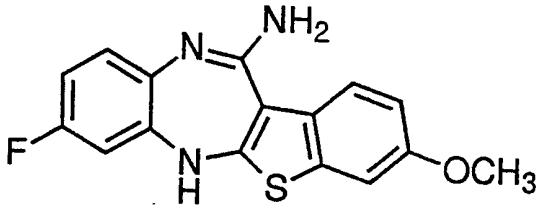
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１１．４６（ｓ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２０－６．９８（ｍ，４Ｈ）

実施例２９



6－クロロ－2－（2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリルを用い、実施例28記載の方法と同様の方法により12－アミノ－3－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩を得る.

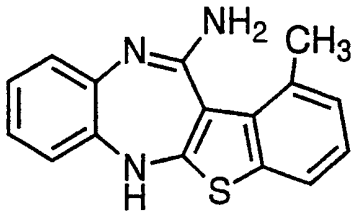
実施例30



6－メトキシ－2－（5－フルオロ－2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル2．5gを用い、実施例28記載の方法と同様の方法により12－アミノ－8－フルオロ－3－メトキシ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩2．1gを得た。

H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11．68（br，s，1H），10．02（br，s，1H），9．09（br，s，1H），9．01（br，s，1H），7．58（d，J＝8．8Hz，1H），7．53（s，1H），7．10－6．95（m，3H），6．86（d，J＝9．3Hz，1H），3．78（s，3H）

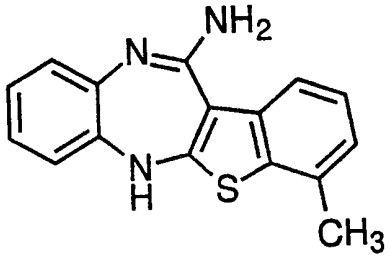
実施例31



4－メチル－2－（2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル2．5gを用い、実施例28記載の方法と同様の方法により12－アミノ－1－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩を得た。

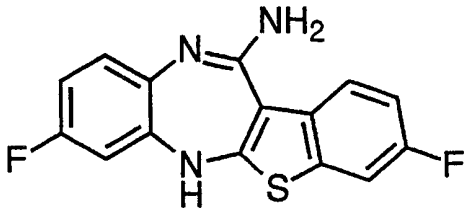
^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11．32（s，1H），10．02（s，1H），9．08（s，1H），8．64（s，1H），7．71（d，J＝7．3Hz，1H），7．27－7．15（m，5H），7．02（d，7．3Hz，1H），2．36（s，3H）

実施例32



7－メチル－2－（2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリルを用い、実施例28記載の方法と同様の方法により12－アミノ－4－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩を得る。

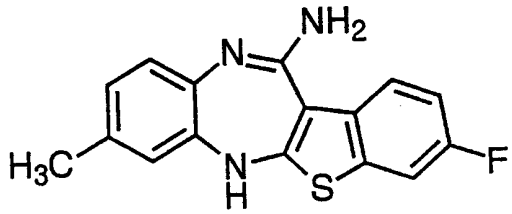
実施例33



6－フルオロ－2－（5－フルオロ－2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル7．8ｇを用い、実施例28記載の方法と同様の方法により12－アミノ－3，8－ジフルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩4．8ｇを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11．51（s，1H），10．08（s，1H），9．05（s，2H），7．86（d，J＝8．7Hz，1H），7．70（m，1H），7．32（m，1H），7．11（m，1H），7．00（m，1H），6．86（d，J＝9．3Hz，1H）

実施例34

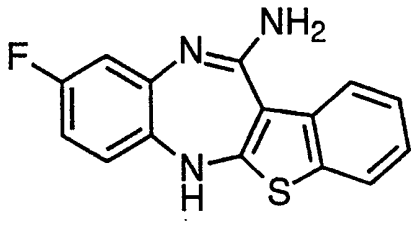


6－フルオロ－2－（5－メチル－2－ニトロアニリノ）ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボニトリル7．4ｇを用い、実施例28記載の方法と同様の方法により12－アミノ－3－フルオロ－8－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩8．5ｇを得る。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11．53（br，s，1H），9．92（br，s，1H），9．02（br，s，1H），8．95（br，s，1H），7．84（d，J＝8．8Hz，1H），7．68（d，J＝8．7Hz，1H），7．30（dd，J＝8．8，9．3Hz，1H），6．

９６－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）

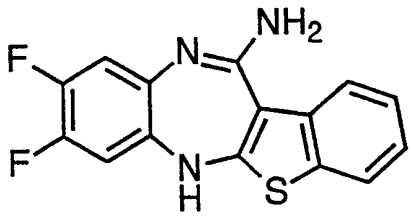
実施例３５



２－（４－フルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル６．７ｇを用い、実施例２８記載の方法と同様の方法により１２－アミノ－９－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩４．８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１１．７３（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ）

実施例３６

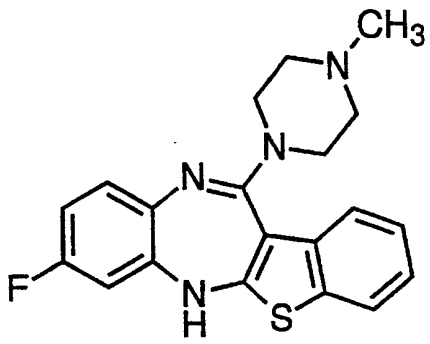


２－アミノベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリル５．０ｇおよび２，４，５－トリフルオロニトロベンゼン５．１ｇを用い、原料合成例５１記載の方法と同様の方法により２－（４，５－ジフルオロ－２－ニトロアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボニトリルの粗結晶８．７ｇを得た。これを精製す

ることなく、塩化（ＩＩ）スズ・２水和物９５ｇ、１８％塩酸６５ｍｌおよびエタノール１２０ｍｌを用い実施例２８記載の方法と同様の方法により１２－アミノ－８，９－ジフルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩７．７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１１．３６（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．０９（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）

実施例３７



１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン６３．５ｇにエタノール３２０ｍｌを加え加温して溶解した後、活性炭１．９ｇを加え自然濾過し、エタノール２２０ｍｌで洗い込んだ。この溶液を３５℃に加温しておき、マレイン酸２０．１ｇの９５ｍｌのオルガノ水溶液（溶解後自然濾過したもの）を攪拌下滴下した。この溶液を３５℃で１時間攪拌した後冷却し、２０℃で２時間攪拌した。析出した結晶を濾取、エタノール１３０ｍｌで洗浄後、５０℃で乾燥することによって１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩５０．５ｇを得た（淡黄色結晶）。融点２２５－２２７℃（分解）

上記実施例のマレイン酸の代わりに適当な有機酸あるいは無機酸を用いることにより、以下の塩化合物が合成できる。

実施例３８

１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１メタンスルホン酸塩

融点３０３．５℃（分解）．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．６４（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，１Ｈ），６．６２（ｄ，１Ｈ），３．１０－３．６０（ｍ，８Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．ＩＲ（ＫＢｒ）：３２４６，１６１８，１５１８，１３８５ｃｍ$^{-1}$．ＭＳ：ｍ／ｅ３６６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot CH_4O_3S$：Ｃ，５４．５３；Ｈ，５．０１；Ｎ，１２．１１％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５４．３５；Ｈ，５．０４；Ｎ，１１．９４％．

実施例３９

１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２硝酸塩

融点１７０℃（分解）．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．７８（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．５８－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，１Ｈ），６．７７－６．９８（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．９０（ｍ，８Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ）．ＩＲ（ＫＢｒ）：３４６２，３０４３，１５９９，１５０８ｃｍ$^{-1}$．ＭＳ：ｍ／ｅ３６６．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 2HNO_3 \cdot 0.5H_2O$：Ｃ，４７．９０；Ｈ，４．４２；Ｎ，１６．７６％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，４７．８９；Ｈ，４．４４；Ｎ，１６．７５％．

実施例４０

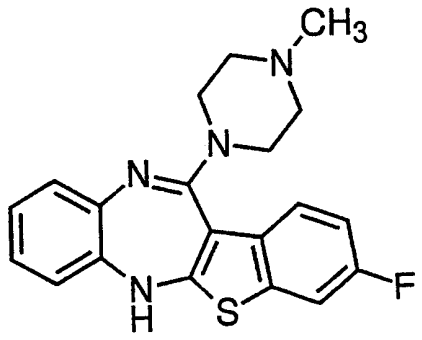
１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベ

ンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1．5硫酸塩
融点236－239℃．^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：9．69（br，1H），7．87（d，1H），7．80－7．86（m，1H），7．42（dd，1H），7．30（dd，1H），6．60－7．10（m，3H），3．80－4．40（m，8H）．2．89（s，3H）．IR（KBr）：3406，2986，1597，1510cm^{-1}．MS：m／e366．
Anal．Calcd．for $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 1.5H_2SO_4 \cdot 1.5H_2O$：C，44．43；H，4．66；N，10．36%．Found：C，44．45；H，4．65；N，10．31%

実施例41

12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・2リン酸塩
融点189－192℃．^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：8．29（s，1H），7．81（d，1H），7．71（d，1H），7．35（dd，1H），7．23（dd，1H），6．87（dd，3H），6．70（d，1H），6．56（d，1H），2．40－3．90（m，8H），2．44（s，3H）．IR（KBr）：3429，2922，1597，1510cm^{-1}．MS：m／e366．Anal．Calcd．for $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 2H_3PO_4 \cdot 1H_2O$：C，41．38；H，4．69；N，9．65%．Found：C，41．54；H，5．11；N，9．66%．

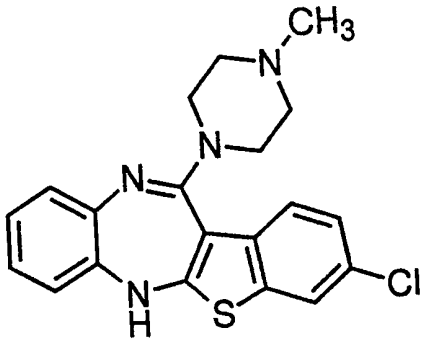
実施例42



１２－アミノ－３－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１２ｇをＮ－メチルピペラジン１４０ｍｌに溶解し、攪拌下３時間加熱還流した。その後反応液を４０℃まで冷却し、酢酸エチル２５０ｍｌで抽出、飽和食塩水１００ｍｌで洗浄した後、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を自然濾過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール）で精製することにより、３－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンの粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチル３０ｍｌに溶解し、マレイン酸１．８３ｇのエタノール２０ｍｌ溶液を加え、析出する結晶を濾取し含水エタノールで再結晶することにより、３－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩２．８２ｇを得た。

融点２０９℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，５９．７４；Ｈ，４．８０；Ｎ，１１．６１％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．６６；Ｈ，４．６９；Ｎ，１１．５６％．

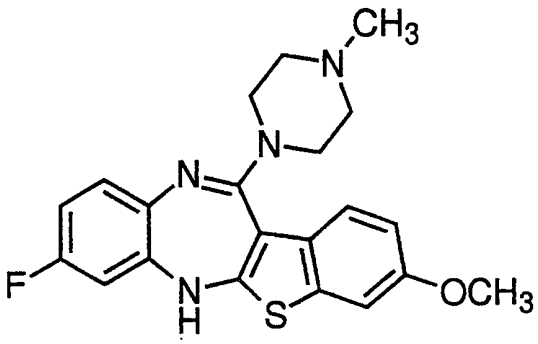
実施例４３



１２－アミノ－３－クロロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩およびＮ－メチルピペラジンを用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により３－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼ

ピンを得る。

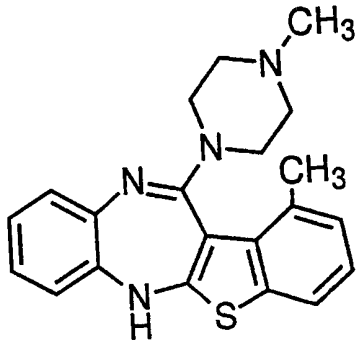
実施例４４



１２－アミノ－８－フルオロ－３－メトキシ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．６ｇ、Ｎ－メチルピペラジン５０ｍｌおよびクエン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンの粗結晶１．０ｇを得た。結晶をエタノール１０ｍｌに溶解し、クエン酸５５２ｍｇのエタノール１０ｍｌ溶液を加え、析出した塩を酢酸エチル、エタノールの混合溶媒で再結晶することにより８－フルオロ－３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１クエン酸塩・２水和物２０４ｍｇを得た。融点１１８－１２０℃.

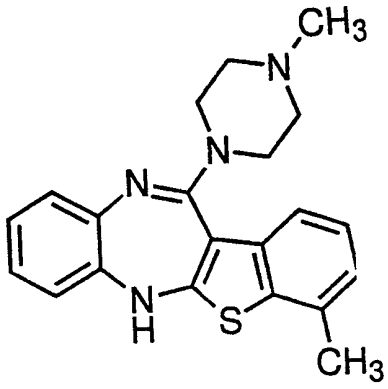
Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{21}FN_4OS \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$：Ｃ，５１．９２；Ｈ，５．３３；Ｎ，８．９７％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５２．１８；Ｈ，５．１９；Ｎ，８．６３％．

実施例４５



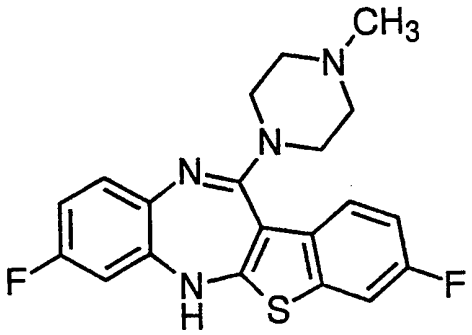
１２－アミノ－１－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩およびＮ－メチルピペラジンを用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により１－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例４６



１２－アミノ－４－メチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩およびＮ－メチルピペラジンを用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により４－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例４７

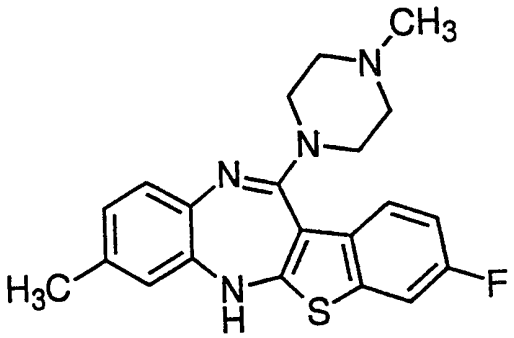


１２－アミノ－３，８－ジフルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩８．０ｇ、Ｎ－メチルピペラジン１００ｍｌおよびマレイン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により３，８－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベン

ゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1マレイン酸塩3．4gを得た。融点211－213℃

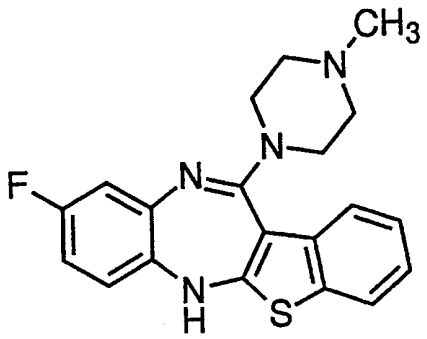
：Anal．Calcd．for $C_{20}H_{18}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：C，57．59；H，4．43；N，11．19%．Found：C，57．58；H，4．37；N，11．10%．

実施例48



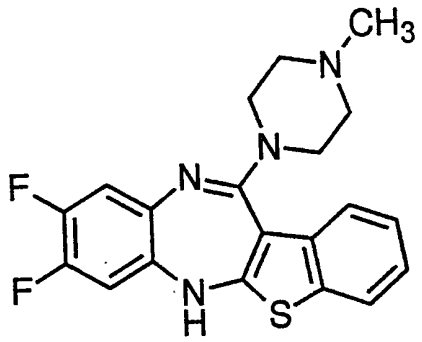
12－アミノ－3－フルオロ－8－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1塩酸塩8．5g、N－メチルピペラジン100ml、塩酸を用い、実施例42記載の方法と同様の方法により3－フルオロ－8－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・2塩酸塩を得た。融点240－242℃（分解）．^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：11．82（br，s，2H），11．09（br，s，1H），7．89－7．54（m，2H），7．33－7．26（m，2H），6．98－6．96（m，2H），4．79－2．87（m，11H），2．24（s，3H）

実施例49



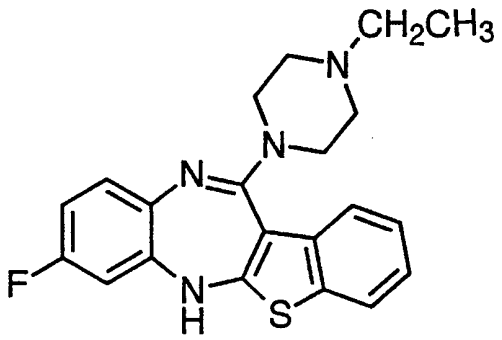
１２－アミノ－９－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩２．０ｇ、Ｎ－メチルピペラジン４０ｍｌおよびマレイン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により９－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイン酸塩１．２ｇを得た。融点１３６－１３７℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot 2C_4H_4O_4$：Ｃ，５６．１８；Ｈ，４．５５；Ｎ，９．３６％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５６．１４；Ｈ，４．５８；Ｎ，９．３２％．

実施例５０



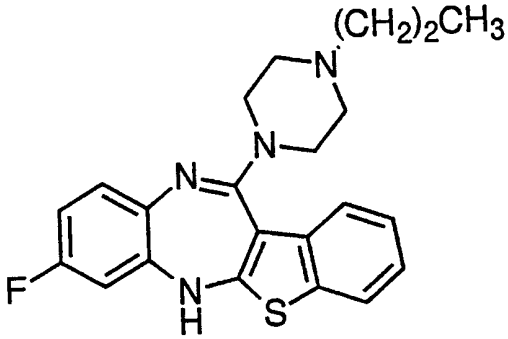
１２－アミノ－８，９－ジフルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩４．０ｇ、Ｎ－メチルピペラジン４０ｍｌおよびマレイン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８，９－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩９２４ｍｇを得た。融点１４４－１４６℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{18}F_2N_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，５７．５９；Ｈ，４．４３；Ｎ，１１．１９％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５７．３９；Ｈ，４．４４；Ｎ，１１．１０％．

実施例５１



１２－アミノ－８フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．３ｇ、Ｎ－エチルピペラジン２５ｍｌおよびマレイン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により１２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩７３１ｍｇを得た。
融点２１１－２１２℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{21}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，６０．４７；Ｈ，５．０７；Ｎ，１１．２８％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６０．３０；Ｈ，５．０３；Ｎ，１１．１８％．

実施例５２

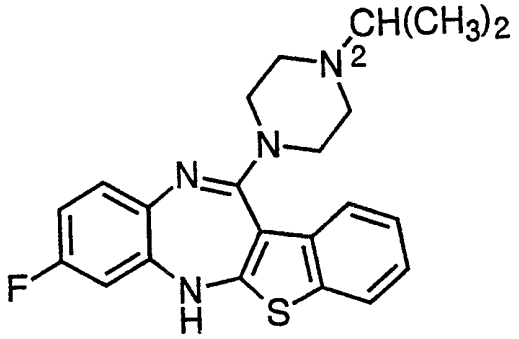


１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．５ｇ、Ｎ－ｎ－プロピルピペラジン１７ｇ、ジメチルスルホキシド１０ｍｌおよび塩酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－（４－プロピルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンの粗結晶８

５０ｍｇを得た。粗結晶を酢酸エチル１２ｍｌに溶解し、５．５ｍｏｌ／ｌ塩酸エーテル溶液を加えることにより８－フルオロ－１２－（４－プロピルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２塩酸塩・１．５水和物７５７ｍｇを得た。

融点２１５－２１７℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{23}FN_4S \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$：Ｃ，５３．４４；Ｈ，５．７１；Ｎ，１１．３３％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．３３；Ｈ，５．７８；Ｎ，１１．１４％．

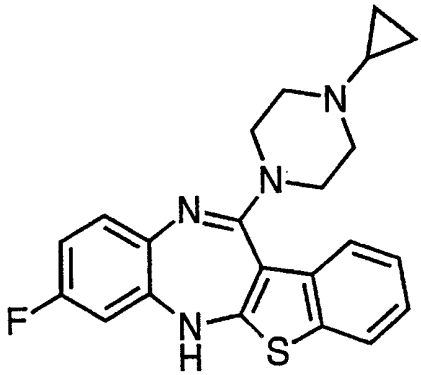
実施例５３



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．５ｇ、Ｎ－イソプロピルピペラジン１７ｇ、ジメチルスルホキシド１０ｍｌおよびマレイン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩５２１ｍｇを得た。

融点２１７℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{23}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，６１．１６；Ｈ，５．３３；Ｎ，１０．９７％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．０３；Ｈ，５．３０；Ｎ，１０．９１％．

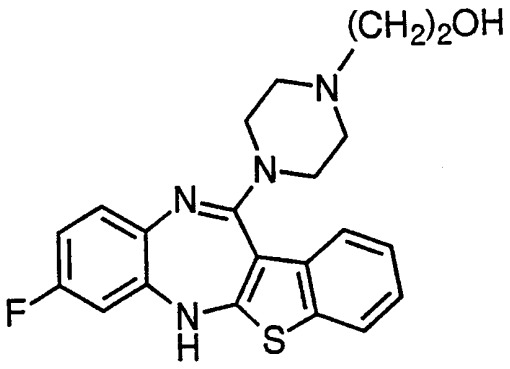
実施例５４



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．７ｇ、Ｎ－シクロプロピルピペラジン８．０ｇ、ジメチルスルホキシド１０ｍｌおよびマレイン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により１２－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１マレイン酸塩８７７ｍｇを得た。

融点１８２－１８３℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{21}FN_4S \cdot C_4H_4O_4$：Ｃ，６１．４０；Ｈ，４．９５；Ｎ，１１．０２％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６１．２８；Ｈ，４．８８；Ｎ，１０．８２％．

実施例５５

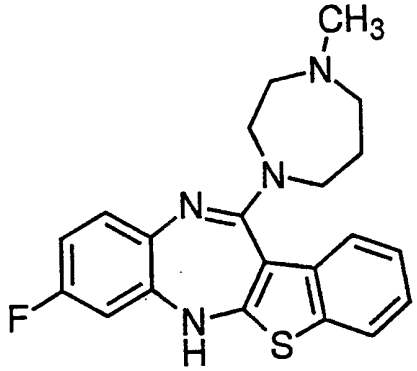


１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．３ｇ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン１２．５ｍｌ、ジメチルスルホキシド５ｍｌおよびマレイン酸を用い、実

施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２マレイン酸塩・１水和物１．１８ｇを得た。融点７５－７７℃：

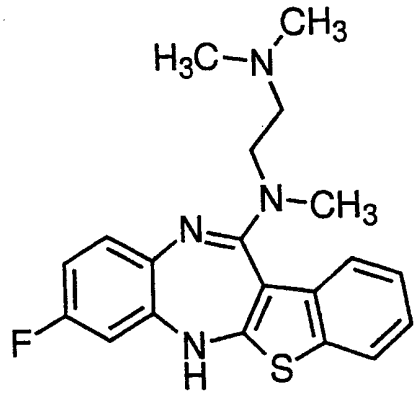
Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{21}FN_4OS \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot H_2O$：Ｃ，５３．８６；Ｈ，４．８３；Ｎ，８．６６％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．８０；Ｈ，４．９４；Ｎ，８．６７％．

実施例５６



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．４ｇ、Ｎ－メチルホモピペラジン５．４ｇ、ジメチルスルホキシド２５ｍｌおよびクエン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－（４－メチルホモピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１クエン酸塩・０．５水和物４５５ｍｇを得た。融点９８－１００℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{21}H_{21}FN_4S \cdot C_6H_8O_7 \cdot 1/2H_2O$：Ｃ，５５．７６；Ｈ，５．２０；Ｎ，９．６３％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５５．４８；Ｈ，５．６０；Ｎ，９．６４％．

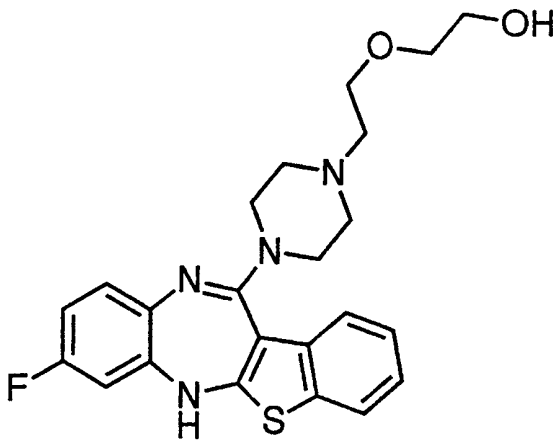
実施例５７



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．３ｇ、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレンジアミン１３ｇ、ジメチルスルホキシド５ｍｌおよびクエン酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－［Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）－Ｎ－メチルアミノ］－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１クエン酸塩・１水和物２８９ｍｇを得た。

融点７２－７４℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{21}FN_4S \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$：Ｃ，５３．９７；Ｈ，５．４０；Ｎ，９．６８％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５３．６０；Ｈ，５．２７；Ｎ，９．０２％．

実施例５８

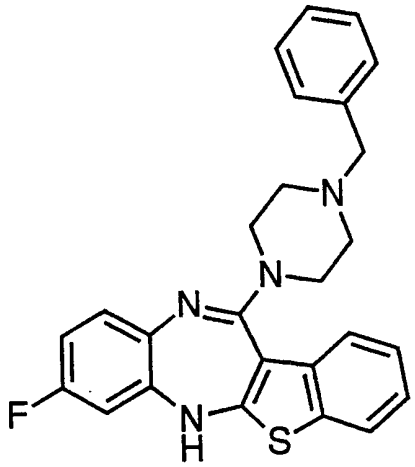


１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩１．６ｇ、１－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］ピペラジン１３ｇおよびジメチルスルホキシド５ｍｌを用い、実施

例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－｛４－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］－１－ピペラジニル｝－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン４２２ｍｇを得た。

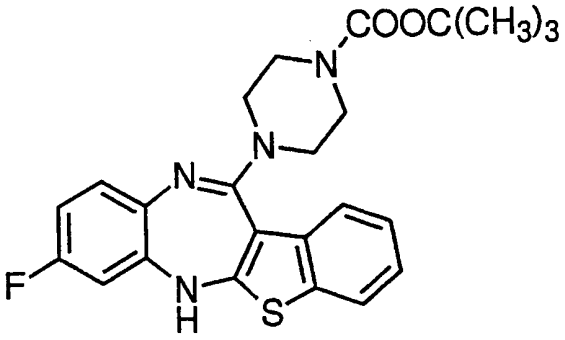
融点１９８℃：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{25}FN_4O_2S$：Ｃ，６２．７１；Ｈ，５．７２；Ｎ，１２．７２％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，６２．６３；Ｈ，５．５９；Ｎ，１２．５７％．

実施例５９



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩２．１ｇ、Ｎ－ベンジルピペラジン２５ｇ、ジメチルスルホキシド１０ｍｌおよび塩酸を用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により８－フルオロ－１２－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・２塩酸塩・１／４水和物３６０ｍｇを得た。融点２６０－２６２℃

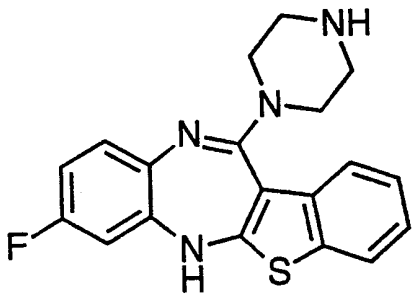
実施例６０



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩２．０ｇ、ｔｅｒｔ－ブチル－１－ピペラジンカルボキシレート５．０ｇおよびジメチルスルホキシド１５ｍｌを用い、実施例４２記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－１２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１．６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．７６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），４．２０－０．７０（ｍ，９Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

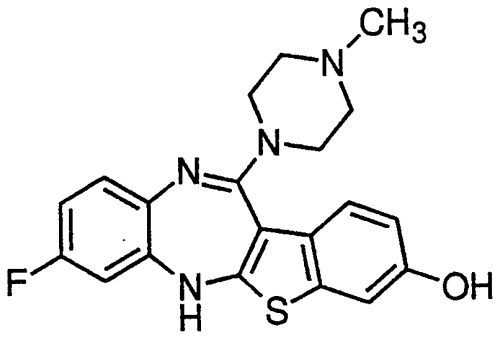
実施例６１



８－フルオロ－１２－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１．６ｇをトリフルオロ酢酸８ｍｌに溶解し、室温で３時間攪拌した後、減圧下トリフルオロ酢酸を留去する。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、さらに室温で２時間攪拌した後、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥する。自然濾過後溶媒を留去し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝４：１）で分離精製することにより、８－フル

オロ－１２－（ピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン１．７ｇを得た。これをマレイン酸で処理することにより、８－フルオロ－１２－（ピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・３／２マレイン酸塩・１／２水和物３４７ｍｇを得た。融点１４１－１４３℃（分解）：Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{19}H_{17}FN_4S \cdot 3/2\,C_4H_4O_4 \cdot 1/2\,H_2O$：Ｃ，５６．１７；Ｈ，４．３４；Ｎ，１０．４８％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５６．３０；Ｈ，４．５８；Ｎ，１０．０８％．

実施例６２

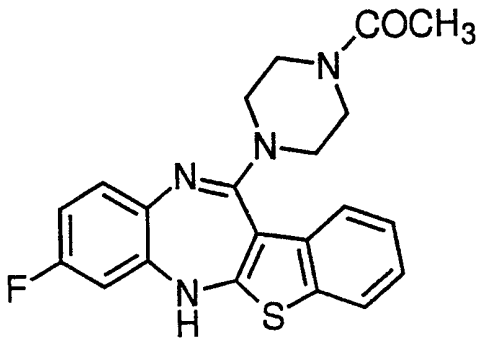


８－フルオロ－３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン５００ｍｇをジクロロメタン１５ｍｌに溶解し、エタンジチオール２．１０ｍｌおよび塩化アルミニウム２．５１ｇを加え室温で２時間攪拌した。反応溶液に水５０ｍｌを加えた後、１０％水酸化ナトリウム水溶液をアルカリ性に成るまで加えた。クロロホルムで抽出、水洗浄、飽和塩化ナトリウム水溶液洗浄の後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝５：１）で分離し、酢酸エチルで再結晶することにより、８－フルオロ－３－ヒドロキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン２５１ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５９（ｄ，１Ｈ），７．０

1（d，1H），6．96（dd，1H），6．83（dd，1H），6．68（m，1H），6．41（dd，1H），5．09（br，s，1H），4．00－2．00（m，8H），2．34（s，3H）．

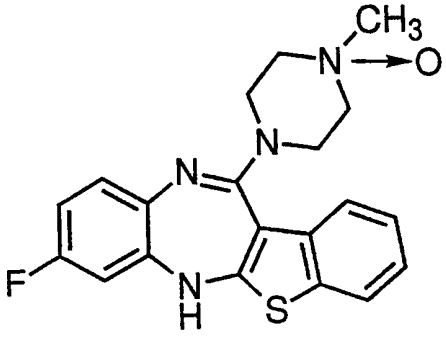
実施例63



8－フルオロ－12－（ピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン260mgをトルエン5ml に溶解した溶液に無水酢酸230mgおよびトリエチルアミン375mgを加え、80℃で30分間攪拌する。反応溶液を室温まで放冷し、クロロホルムで抽出、水洗浄の後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。自然濾過の後減圧下溶媒を留去し、メタノールで再結晶することにより、8－フルオロ－12－（4－アセチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン・1／4水和物97mgを得た。融点＞290℃.

Anal．Calcd．for $C_{21}H_{19}FN_4OS \cdot 1/4H_2O$：C，63．22；H，4．93；N，14．04%．Found：C，62．97；H，4．67；N，13．75%．

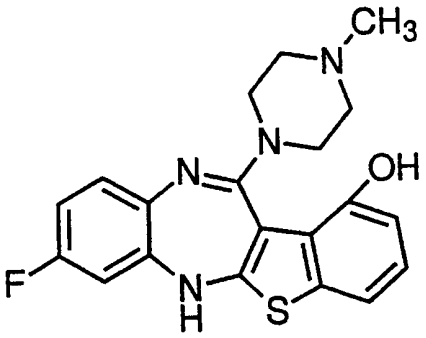
実施例64



8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン100mgのエタノール2ml溶液に30%過酸化水素水0．1mlを加え、室温で3時間攪拌後、一昼夜放置した。得られた懸濁液をろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝5：1）で精製することにより、8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－4－オキシド－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン50mgを黄色油状物として得た。

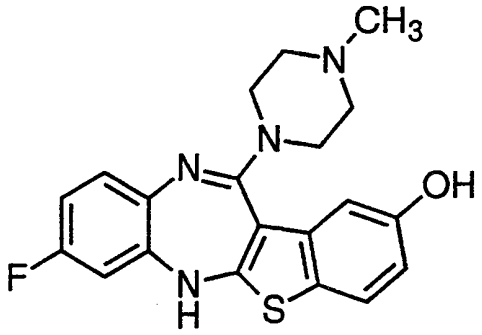
^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ3．00－3．80（8H，m，CH_2×4），3．25（3H，s，CH_3），6．46（1H，dd，J＝2．9，8．8Hz，ArH），6．74（1H，ddd，J＝2．4，2．9，8．3Hz，ArH），6．97（1H，dd，J＝2．9，8．8Hz，ArH），7．24（1H，d，J＝7．4Hz，ArH），7．37（1H，dd，J＝7．3，7．8Hz，ArH），7．63（1H，d，J＝8．3Hz，ArH），7．72（1H，d，J＝8．3Hz，ArH）．MS：m／e383（M＋1）．

実施例65



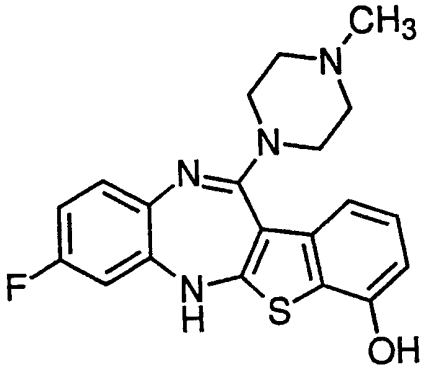
8－フルオロ－1－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、ジクロロメタン、エタンジチオールおよび塩化アルミニウムを用い、実施例62記載の方法と同様の方法により、8－フルオロ－1－ヒドロキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例６６



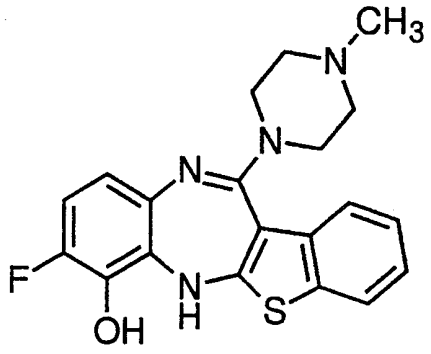
８－フルオロ－２－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、ジクロロメタン、エタンジチオールおよび塩化アルミニウムを用い、実施例６２記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－２－ヒドロキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例６７



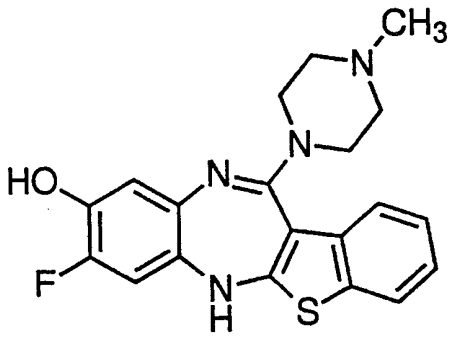
８－フルオロ－４－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、ジクロロメタン、エタンジチオールおよび塩化アルミニウムを用い、実施例６２記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例６８



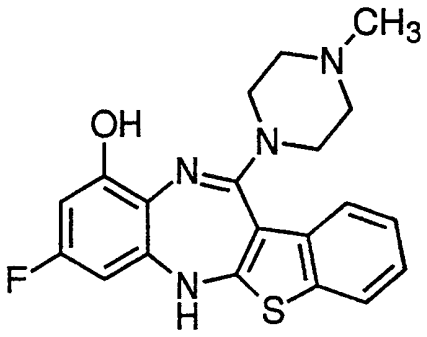
8－フルオロ－7－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、ジクロロメタン、エタンジチオールおよび塩化アルミニウムを用い、実施例62記載の方法と同様の方法により、8－フルオロ－7－ヒドロキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例69



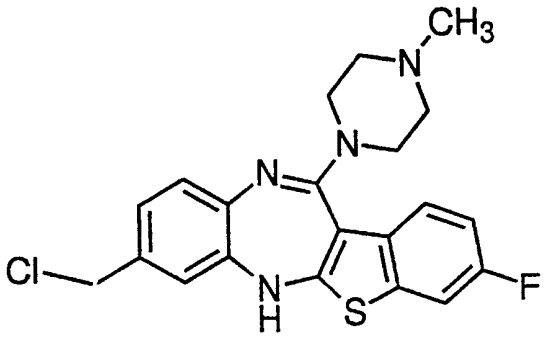
8－フルオロ－9－メトキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、ジクロロメタン、エタンジチオールおよび塩化アルミニウムを用い、実施例62記載の方法と同様の方法により、8－フルオロ－9－ヒドロキシ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例70



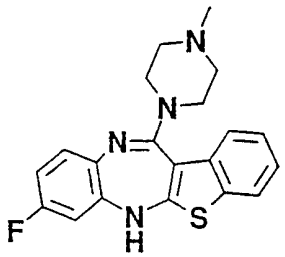
8－フルオロ－１０－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、ジクロロメタン、エタンジチオールおよび塩化アルミニウムを用い、実施例６２記載の方法と同様の方法により、８－フルオロ－１０－ヒドロキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例７１



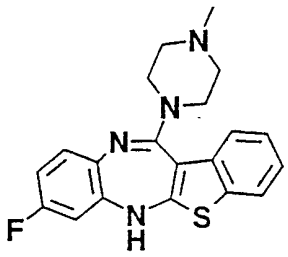
３－フルオロ－８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを四塩化炭素に溶解し、２，２’－アゾビス（イソブチロニトリル）存在下Ｎ－クロロこはく酸イミドと反応させることにより、８－クロロメチル－３－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピンを得る。

実施例７２



１２－アミノ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン塩酸塩１０２ｇをトルエン６００ｍｌに懸濁し、攪拌下３時間加熱還流し水分を除去した。次いで窒素気流下で７０℃まで冷却し、Ｎ－メチルピペラジン３００ｍｌを加え、窒素気流下で内温が１２０℃になるまでトルエンを除去しながら１．５時間加熱攪拌した。窒素気流下１２０℃で更に２．５時間加熱した後、窒素気流下反応液を２５℃まで冷却した。反応液に酢酸エチル６００ｍｌ及び水４５０ｍｌを加え抽出操作を行い、得られた酢酸エチル層を３００ｍｌの水で３回洗浄し、洗浄水がｐＨ７～８になったのを確認した後減圧下溶媒を濃縮し、さらにアセトニトリル１００ｍｌを加えて減圧下溶媒を共沸濃縮、乾固した。残渣にアセトニトリル３００ｍｌを加え加熱溶解後、溶液を冷却し－１０～－５℃で２．５時間攪拌し結晶を晶出させた。析出した結晶を吸引濾過し、アセトニトリル１００ｍｌで洗浄後乾燥することにより、８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン６５．５ｇを得た。融点１６７－１６９℃

実施例７３



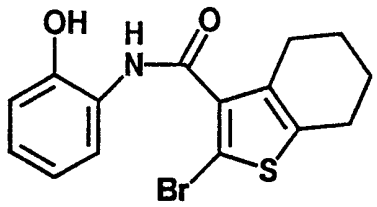
実施例２のマレイン酸の代わりに塩酸１当量を用いることにより、８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン・１塩酸塩を得た。

融点３１０．３℃

ＭＳ：ｍ／ｅ３６６、

Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{19}FN_4S \cdot HCl$：Ｃ，５９．６２；Ｈ，５．００；Ｎ，１３．９１％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５９．４３；Ｈ，５．０２；Ｎ，１３．８８％．

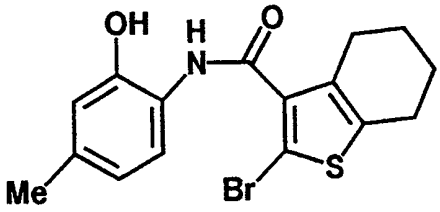
原料合成例６０



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボン酸６ｇを塩化チオニル３０ｍｌに懸濁し、加熱還流下７５分間攪拌した。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン５０ｍｌに溶解した。このトルエン溶液を２－アミノフェノール２．５ｇのピリジン５０ｍｌ溶液に氷冷下滴下した。室温で２時間攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて反応終了確認後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え濾取することにより、２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミド５．３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．６５（ｂｒ，１Ｈ），７．９４（ｂｒ，１Ｈ），７．１５－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．７０（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．８６（ｍ，４Ｈ）

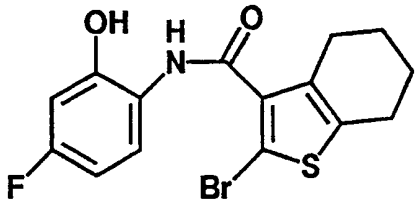
原料合成例６１



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドローベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボン酸６ｇ、塩化チオニル３０ｍｌ、２－アミノ－５－メチルフェノールを３．１４ｇ用いて、原料合成例６０記載の方法と同様の方法により、２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミド５．８ｇを得た。

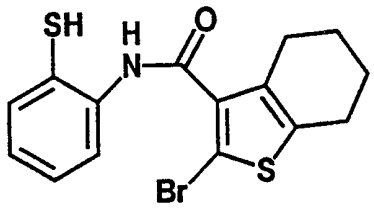
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．６６（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｂｒ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，４Ｈ）

原料合成例６２



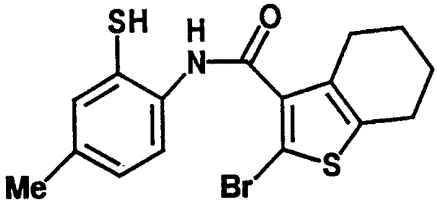
２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドローベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－５－フルオロフェノールを用いて、原料合成例６０記載の方法と同様の方法により、２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミドを得る。

原料合成例６３



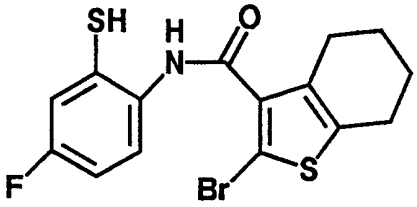
２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－チオフェノールを用いて、原料合成例６０記載の方法と同様の方法により、２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（２－メルカプトフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミドを得る。

原料合成例６４



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－５－メチル－チオフェノールを用いて、原料合成例６０記載の方法と同様の方法により、２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（２－メルカプト－４－メチルフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミドを得る。

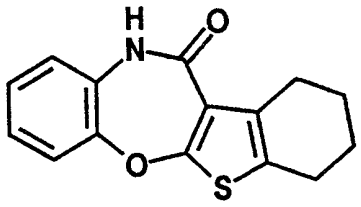
原料合成例６５



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－５－フルオロ－チオフェノールを用いて、原料合成例６０記載の方法と同様の方法により、２－ブロモ－４，５，６，

7－テトラヒドロ－N－（4－フルオロ－2－メルカプトフェニル）－ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキサミドを得る。

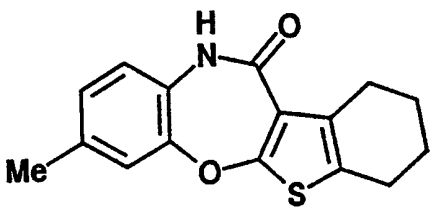
実施例74



2－ブロモ－4，5，6，7－テトラヒドロ－N－（2－ヒドロキシフェニル）－ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキサミド5．3gのジメチルスルホキシド50ml溶液に炭酸カリウム4．2gを加え、140℃で4時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーにて反応終了確認後、室温まで冷却し、反応溶液を水300mlに注いだ。塩酸で中和した後、クロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製することによって、1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン2．1gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：7．81（br，1H），7．10－7．17（m，3H），6．98（d，J＝8．3Hz，1H），2．75－2．78（m，2H），2．58－2．61（m，2H），1．73－1．83（m，4H）。

実施例75

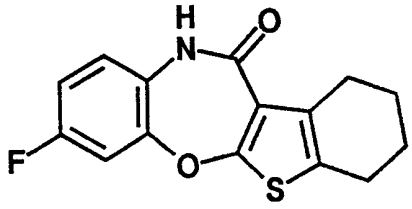


2－ブロモ－4，5，6，7－テトラヒドロ－N－（2－ヒドロキシ－4－メチルフェニル）－ベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキサミド5．8g、ジメチルスルホキシド80ml および炭酸カリウム4．7gを用い、実施例18に記

載の方法と同様の方法によって、１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン１．８７ｇを得た。

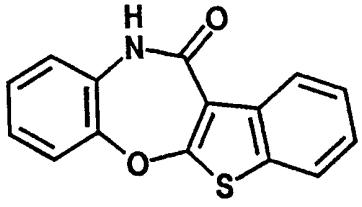
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１０．０３（ｓ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，４Ｈ）

実施例７６



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミド、ジメチルスルホキシドおよび炭酸カリウムを用い、実施例７４に記載の方法と同様の方法によって、８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オンを得る。

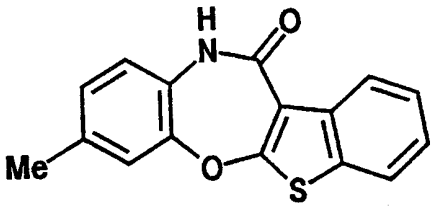
実施例７７



１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン１．５ｇおよびジクロロジシアノ－ｐ－ベンゾキノン２．６ｇをベンゼン４５ｍｌに溶解し、１２時間還流下加熱攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去後、残渣をクロロホルム／水の混合液中に加え、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製すること

によって、〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン1．25gを得た。融点240－242℃

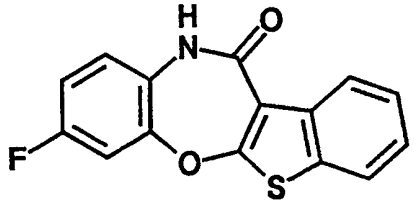
実施例78



1，2，3，4－テトラヒドロ－8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン1．87g、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノン3．1gおよびベンゼン55ml を用い実施例77記載の方法と同様の方法によって、8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン1．5gを得た。

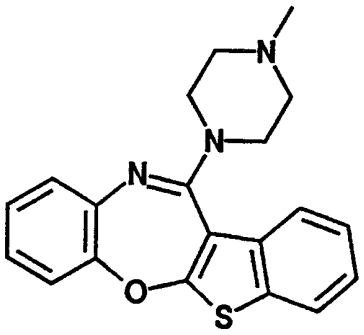
^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：10．26（s，1H），8．25（d，J＝8．3Hz，1H），7．89（d，J＝7．8Hz，1H），7．43－7．38（m，2H），7．14－7．06（m，2H），7．10（s，1H），2．09（s，3H）

実施例79



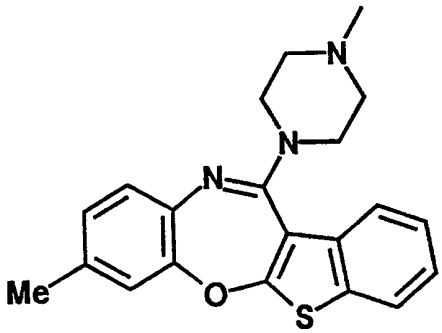
8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノンおよびベンゼンを用い実施例77記載の方法と同様の方法によって、8－フルオロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オンを得る。

実施例８０



〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン０．７ｇをオキシ塩化リン５ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン０．１７ｍｌを加え、加熱還流下１時間攪拌した。溶媒を減圧下トルエンと共沸しながら留去し、残渣に氷冷下、１－メチルピペラジン１０ｍｌを加え、加熱還流下４０分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した後、残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）にて精製後、得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、これにフマル酸１３５ｍｇのエタノール溶液を加え、得られた結晶を酢酸エチル／エタノールから再結晶することにより、１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン・１／２フマル酸塩２６４ｍｇを得た。融点２４０－２４２℃

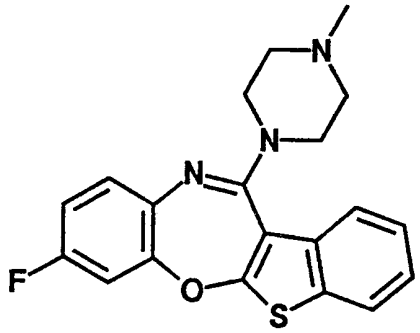
実施例８１



８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン１．５ｇ、オキシ塩化リン１５．３ｍｌ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン３８０ｍｇ、１－メチルピペラジン２５ｍｌおよびフマル酸１７６ｍｇを用い、実施例８０記載の方法と同様の方法によって、８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕

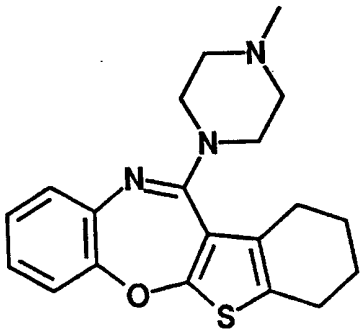
〔1，5〕ベンゾオキサゼピン・1／2フマル酸塩1／4水和物221mgを得た。融点140－141℃（エタノール／水）

実施例82



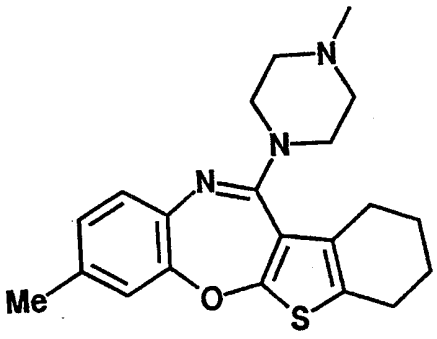
8－フルオロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、1－メチルピペラジンを用い、実施例80記載の方法と同様の方法によって、8－フルオロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピンを得る。

実施例83



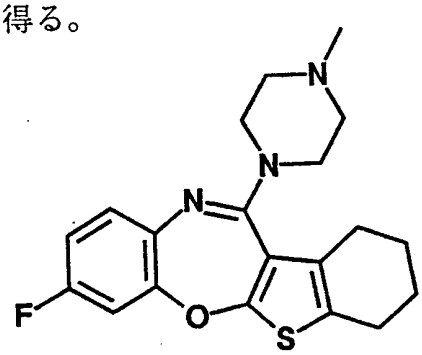
1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン0．6g、オキシ塩化リン5ml、N，N－ジメチルアニリン0．14ml、1－メチルピペラジン10mlおよびフマル酸260mgを用い、実施例80記載の方法と同様の方法によって、1，2，3，4－テトラヒドロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン・フマル酸塩575mgを得た。融点247－249℃（エタノール／水）

実施例84



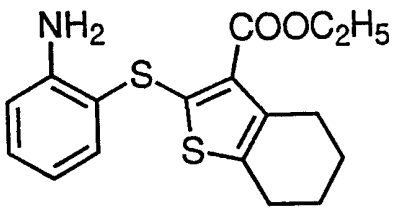
1，2，3，4－テトラヒドロ－8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、1－メチルピペラジンを用い、実施例80記載の方法と同様の方法によって、1，2，3，4－テトラヒドロ－8－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピンを得る。

実施例85



8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－12（11H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、1－メチルピペラジンを用い、実施例80記載の方法と同様の方法によって、8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピンを得る。

原料合成例66

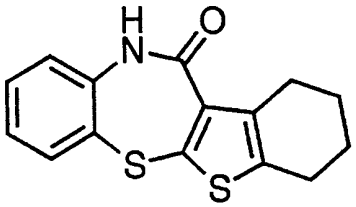


2－アミノベンゼンチオール1．1gをN，N－ジメチルホルムアミド25m

1に溶解し、60%水素化ナトリウム360mgを加え室温で20分間攪拌する。混合溶液にエチル2－ブロモ－4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート2．6gを加え、140℃で1．5時間攪拌した後、室温まで放冷する。反応溶液を酢酸エチル300m1で抽出、水200m1で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧下留去する。粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄後濾過することにより、エチル2－（2－アミノベンゼンチオ）－4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート1．4gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：7．50（d，J＝7．4Hz，1H），7．28（m，1H），6．80（m，2H），4．43（br，s，2H），4．38（q，J＝7．3Hz，2H），2．78（m，2H），2．52（m，2H），1．73－1．60（m，4H），1．41（t，3H）

実施例86



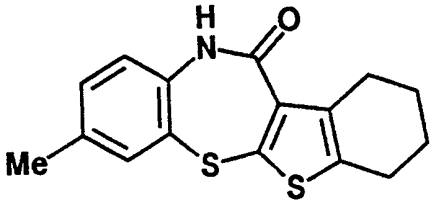
エチル2－（2－アミノベンゼンチオ）－4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレート1．4gをN，N－ジメチルホルムアミド20m1に溶解し、60%水素化ナトリウム170mgを加え80℃で1．5時間、110℃で45分間攪拌する。反応溶液を放冷し、水300m1に注ぎ込み35%塩酸により酸性にする。析出した結晶を濾過することにより、1，2，3，4－テトラヒドロ〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン1．3gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：8．54（br，s，1H），7．79（d，1H），7．64－7．45（m，3H），3．27－2．82

（m，４Ｈ），２．３６－１．５７（m，４Ｈ）

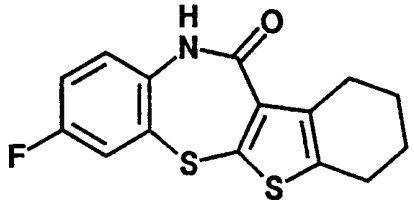
または、２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（２－メルカプトフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミド、ジメチルスルホキシドおよび炭酸カリウムを用い、実施例１８に記載の方法と同様の方法によっても、１，２，３，４－テトラヒドロ〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オンを得る。

実施例８７



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（２－メルカプト－４－メチルフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミド、ジメチルスルホキシドおよび炭酸カリウムを用い、実施例１８に記載の方法と同様の方法によって、１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン１．８７ｇを得る。

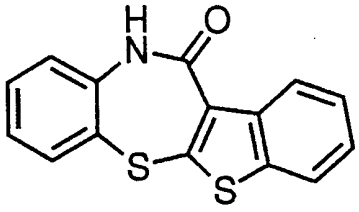
実施例８８



２－ブロモ－４，５，６，７－テトラヒドロ－Ｎ－（４－フルオロ－２－メルカプトフェニル）－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキサミド、ジメチルスルホキシドおよび炭酸カリウムを用い、実施例７４に記載の方法と同様の方法によって、８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ

〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オンを得る。

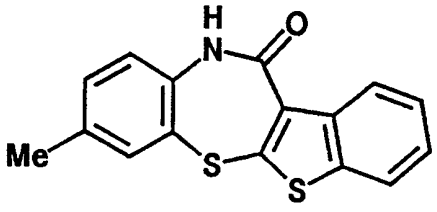
実施例89



1，2，3，4－テトラヒドロ〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン1．2g、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノン2．1gおよびトルエン20ml を用い実施例77記載の方法と同様の方法によって、〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン500mgを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ：10．77（br，s，1H），8．10（d，J＝8．3Hz，1H），7．96（d，J＝6．4Hz，1H），7．56（d，J＝8．4Hz，1H），7．42（m，3H），7．31（d，J＝8．4Hz，1H），7．19（dd，J＝7．4，7．8Hz，1H）

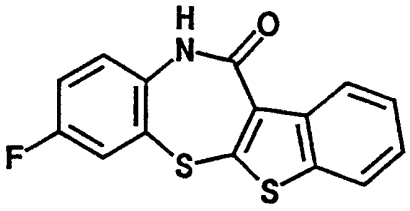
実施例90



1，2，3，4－テトラヒドロ－8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン、ジクロロジシアノ－p－ベンゾキノンおよびベンゼンを用い実施例77記載の方法と同様の方法によって、8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼ

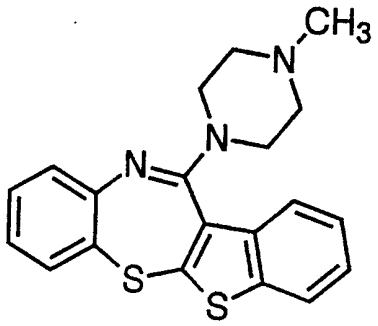
ピン－１２（１１Ｈ）－オンを得る。

実施例９１



８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、ジクロロジシアノ－ｐ－ベンゾキノンおよびベンゼンを用い実施例７７記載の方法と同様の方法によって、８－フルオロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オンを得る。

実施例９２

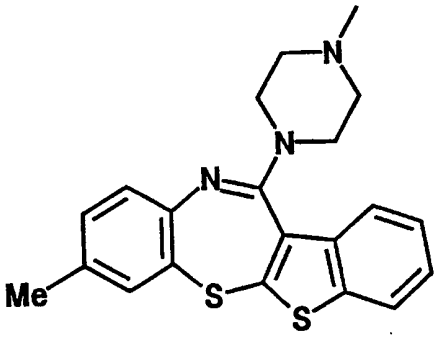


〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン５００ｍｇ、オキシ塩化リン６．３ｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン１０９ｍｇおよび１－メチルピペラジン５ｍｌを用い、実施例８０記載の方法と同様の方法によって、１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン２７８ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．

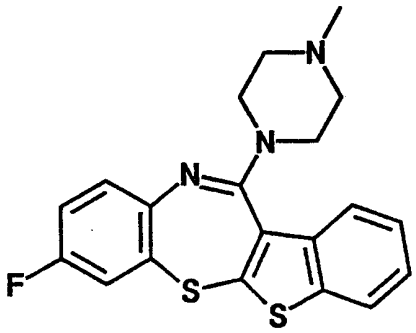
１１－３．８４（m，２H），３．２４－３．０６（m，２H），２．７６（m，１H），２．５０－２．３０（m，３H），２．３３（s，３H）．

実施例９３



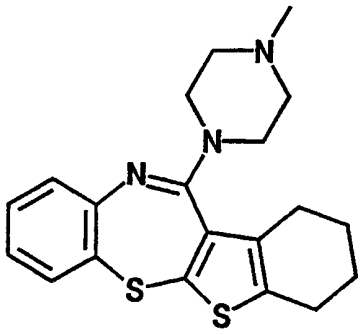
８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－b〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例８０記載の方法と同様の方法によって、８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－b〕〔１，５〕ベンゾチアゼピンを得る。

実施例９４



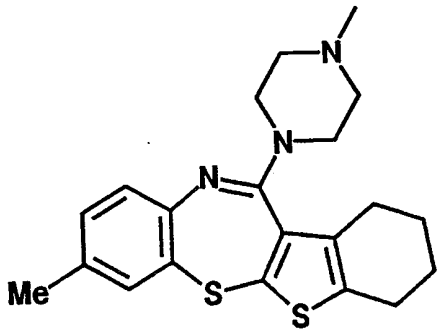
８－フルオロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－b〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例８０記載の方法と同様の方法によって、８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－b〕〔１，５〕ベンゾチアゼピンを得る。

実施例９５



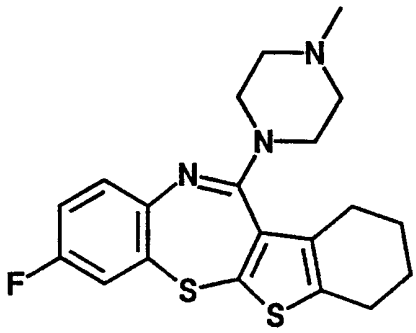
1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、オキシ塩化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例８０記載の方法と同様の方法によって、1，2，3，4－テトラヒドロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピンを得る。

実施例９６



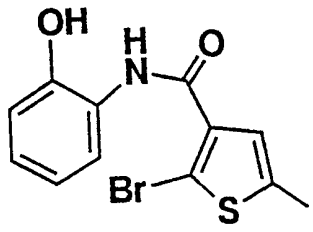
1，2，3，4－テトラヒドロ－８－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、オキシ塩化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例８０記載の方法と同様の方法によって、1，2，3，4－テトラヒドロ－８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピンを得る。

実施例９７



8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピン－12（11H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、1－メチルピペラジンを用い、実施例80記載の方法と同様の方法によって、8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾチアゼピンを得る。

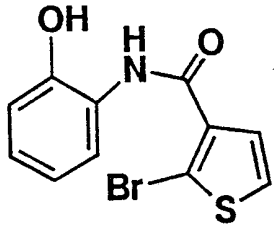
原料合成例67



2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボン酸5gを塩化チオニル20ml に懸濁し、加熱還流下75分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン5mlに溶解する。このトルエン溶液を2－アミノフェノール3．7gのピリジン30ml溶液に0℃にて滴下する。室温で6時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。この溶液を、希塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後に、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加える。析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄して、N－（2－ヒドロキシフェニル）－2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボキサミド5．5gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ2．45（3H，s，CH$_3$），6．92（1H，t，ArH），7．06（1H，d，ArH），7．16（3H，m，ArH，H of thiophene ring），8．53，8．63（1H，1H，br，br，NH，OH）

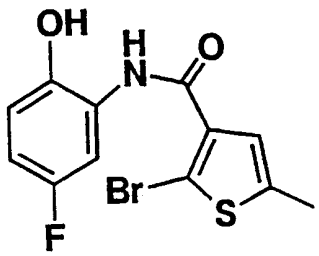
原料合成例68



２－ブロモ－３－チオフェンカルボン酸３０ｇを塩化チオニル３５ｍｌに懸濁し、加熱還流下１時間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン１０ｍｌに溶解する。このトルエン溶液を２－アミノフェノール１９ｇのピリジン１００ｍｌ溶液に０℃にて滴下する。室温で２０分間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。この溶液を、希塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、析出した結晶を濾取して、Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）－５－ブロモ－３－チオフェンカルボキサミド２１ｇを得た。さらに濾液を濃縮し、析出した結晶を濾取して、Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－３－チオフェンカルボキサミド１０ｇを得た。

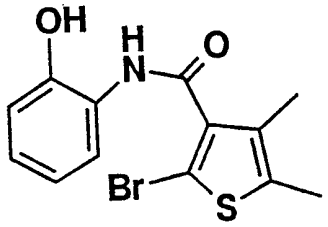
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ６．８２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），９．３０（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ ｏｒ ＯＨ），９．８７（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ ｏｒ ＯＨ）

原料合成例６９



２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸３ｇを塩化チオニル１５ｍｌに懸濁し、加熱還流下４０分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン５ｍｌに溶解する。このトルエン溶液を２－アミノ－４－フルオロフェノール１．７ｇのピリジン２０ｍｌ溶液に０℃にて滴下する。室温で１．５時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、残渣に水－酢酸エチルを加える。析出した結晶を濾取し、Ｎ－（３－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド２．１ｇを得た。さらに、濾液を酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取し、Ｎ－（３－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド１．３ｇを得た。融点２１０－２１２℃

原料合成例７０

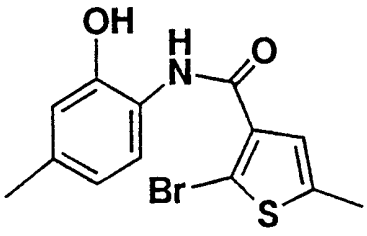


２－ブロモ－４，５－ジメチル－３－チオフェンカルボン酸２．９ｇを塩化チオニル１５ｍｌに懸濁し、加熱還流下６５分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン２５ｍｌに溶解する。このトルエン溶液を２－アミノフェノール１．５ｇのピリジン３０ｍｌ溶液に０℃にて滴下する。室温で１．５時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加え、希塩酸、ついで水と飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－４，５－ジメチル－３－チオフェンカルボキサミド３．３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ２．２０（３Ｈ，ｓ，CH_3），

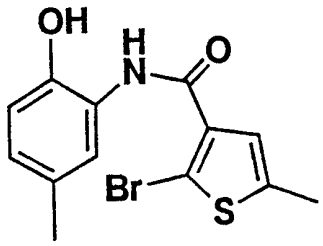
2．33（3H，s，CH_3），6．90（2H，m，ArH），7．03（1H，m，ArH），7．87（1H，m，ArH）

原料合成例71



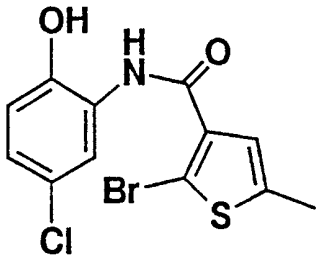
2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボン酸3gを塩化チオニル15ml に懸濁し、加熱還流下70分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン20ml に溶解する。このトルエン溶液を2－アミノ－5－メチルフェノール1．7gのピリジン20ml 溶液に0℃にて滴下する。室温で2時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、希塩酸－酢酸エチルを加える。析出した結晶を濾取し、N－（2－ヒドロキシ－4－メチルフェニル）－2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボキサミド3．3gを得た。融点210－212℃

原料合成例72



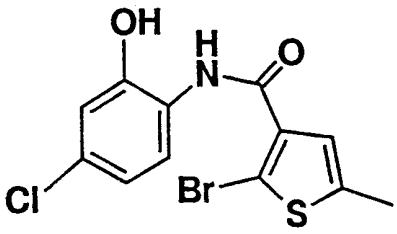
2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボン酸2gを塩化チオニル10ml に懸濁し、加熱還流下50分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン20ml に溶解する。このトルエン溶液を2－アミノ－4－メチルフェノール1．1gのピリジン20ml 溶液に0℃にて滴下する。室温で2．5時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、N－（2－ヒドロキシ－5－メチルフェニル）－2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボキサミド2．6gを得た。融点173－175℃

原料合成例７３



２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸３．５ｇを塩化チオニル１７ｍｌに懸濁し、加熱還流下１時間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン２０ｍｌに溶解する。このトルエン溶液を２－アミノ－４－クロロフェノール２．３ｇのピリジン３５ｍｌ溶液に０℃にて滴下する。室温で１．５時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、希塩酸、ついでジイソプロピルエーテルで洗浄して、Ｎ－（３－クロロ－６－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド４．１ｇを得た。融点２３２－２３５℃

原料合成例７４

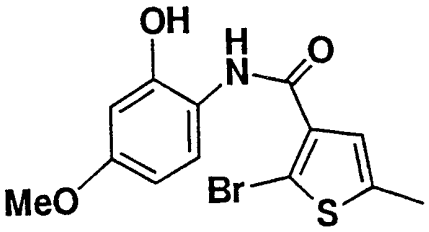


２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸４．６ｇを塩化チオニル１５ｍｌに懸濁し、加熱還流下３５分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン２０ｍｌに溶解する。このトルエン溶液を２－アミノ－５－クロロフェノール３．０ｇのピリジン１５ｍｌ溶液に０℃にて滴下する。室温で１時間攪拌したのち、反応溶液を希塩酸－酢酸エチルに注ぐ。析出した結晶を濾取し、Ｎ－（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド３．４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ２．４２（３Ｈ，ｓ，CH_3），

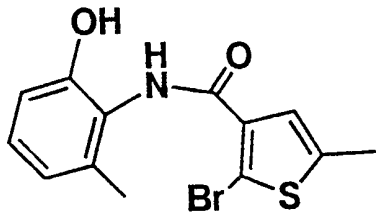
6．87（1H，d，J＝8．8Hz，ArH），6．90（1H，s，H of thiophene ring），7．12（1H，s，ArH），7．84（1H，d，J＝8．8Hz，ArH），9．23（1H，br，NH or OH），10．48（1H，br，NH or OH）

原料合成例75



2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボニルクロリド2．6g（2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボン酸と塩化チオニルより上記と同様に調製した。）をトルエン20ml に溶解する。このトルエン溶液を2－アミノ－5－メトキシフェノール2．0gのピリジン50ml 溶液に0℃にて滴下する。室温で2．5時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去する。析出した結晶を濾取し、希塩酸、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、N－（2－ヒドロキシ－4－メトキシフェニル）－2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボキサミド2．1gを得た。融点183－184℃

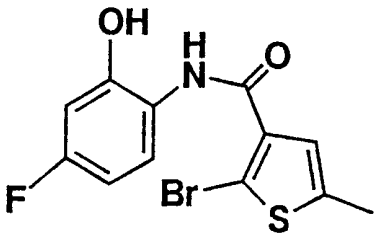
原料合成例76



2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボニルクロリド2．6g（2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボン酸と塩化チオニルより上記と同様に調製した。）をトルエン20ml に溶解する。このトルエン溶液を2－アミノ－3－メチルフェノール1．4gのピリジン30ml 溶液に0℃にて滴下する。室温で3時間攪拌したのち、ジイソプロピルエーテル－酢酸エチルを加え、溶媒

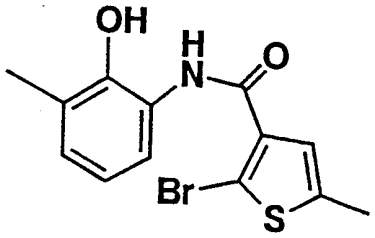
を減圧下留去する。析出した結晶を濾取し、希塩酸、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、N－（２－ヒドロキシ－６－メチルフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド３．０ｇを得た。融点１６４－１６７℃

原料合成例７７



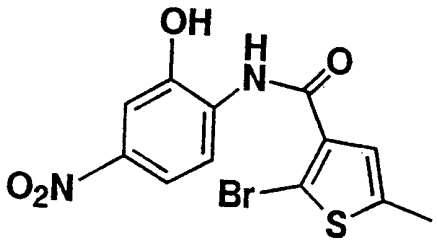
２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－５－フルオロフェノールを用いて、原料合成例６７と同様に反応を行い、N－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドを得る。

原料合成例７８



２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－６－メチルフェノールを用いて、原料合成例６７と同様に反応を行い、N－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドを得る。

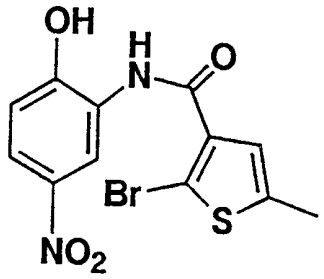
原料合成例７９



２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸、塩化チオニル、２－ア

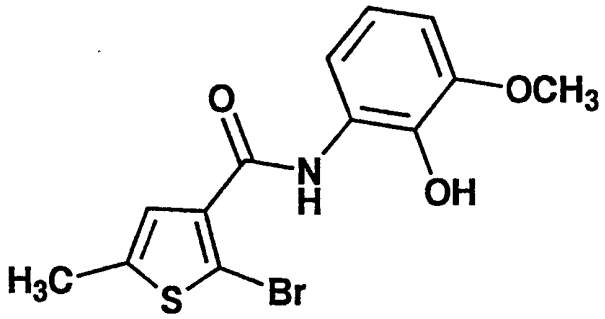
ミノ－５－ニトロフェノールを用いて、原料合成例６７と同様に反応を行い、Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－ニトロフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドを得る。

原料合成例８０



２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸、塩化チオニル、２－アミノ－４－ニトロフェノールを用いて、原料合成例６７と同様に反応を行い、Ｎ－（２－ヒドロキシ－５－ニトロフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドを得る。

原料合成例８１

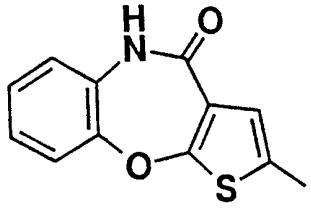


２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボン酸２．５２ｇを塩化チオニル１２ｍｌに懸濁し、６０℃７０分間攪拌する。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣をトルエン２０ｍｌに溶解する。このトルエン溶液を２－アミノ－６－メトキシフェノール塩酸塩２．０ｇのピリジン４２ｍｌ溶液に０℃にて滴下する。室温で２時間攪拌したのち、溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルを加える。析出した結晶を濾取し、０．５Ｎ塩酸、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄して、Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド３．４６ｇを得た。融点１６９－１７２℃.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．４１（３Ｈ，ｓ，ＣＨ$_3$），

3．89（3H，s，CH_3），6．27（1H，s，OH），6．68（1H，d，J＝8．3Hz，ArH），6．86（1H，dd，J＝8．3Hz，ArH），7．09（1H，s，H of thiophene ring），8．62（1H，br，s，NH）．MS：m／e342．

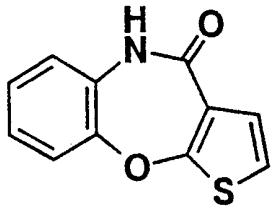
実施例98



N－（2－ヒドロキシフェニル）－2－ブロモ－5－メチル－3－チオフェンカルボキサミド15gのジメチルスルホキシド100ml溶液に炭酸カリウム13gを加え、140℃で1．5時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を水800mlに注ぐ。塩酸で中和した後、クロロホルムで2回抽出し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、結晶を濾取し、2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン3．3gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ2．31（1H，s，CH_3），6．72（1H，s，H of thiophene ring），7．09－7．23（4H，m，ArH），10．12（1H，br，NH）

実施例99

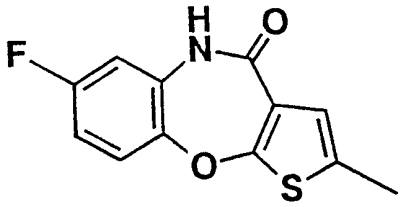


N－（2－ヒドロキシフェニル）－2－ブロモ－3－チオフェンカルボキサミ

ド１６ｇのジメチルスルホキシド１６０ｍｌ溶液に炭酸カリウム１５ｇを加え、１５０－１６０℃で２５分間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を水－酢酸エチルに注ぐ。析出した結晶を濾取し、水とジイソプロピルエーテルで洗浄して、チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５．３ｇを得た。

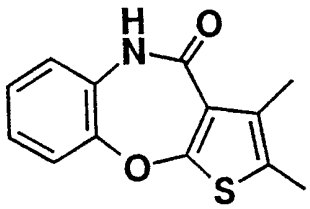
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．０２（２Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．１２－７．２６（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．２０（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

実施例１００



Ｎ－（３－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－３－チオフェンカルボキサミド３．３ｇのジメチルスルホキシド１００ｍｌ溶液に炭酸カリウム２．８ｇを加え、１４０℃で１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を氷冷下希塩酸に注ぎ、析出した結晶を濾取する。結晶をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９９．５：０．５）で精製後、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取して、７－フルオロ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン３５０ｍｇを得た。融点２７４－２７５℃

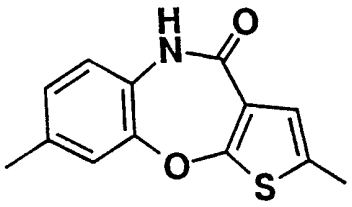
実施例１０１



Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－４，５－ジメチル－３－チオフェンカルボキサミド３．３ｇのジメチルスルホキシド５０ｍｌ溶液に炭酸カリウム２．８ｇを加え、１６０－１７０℃で２０分間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を水－酢酸エチルに注ぎ、不溶物を濾別する。濾液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製して、２，３－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．４ｇを得た。

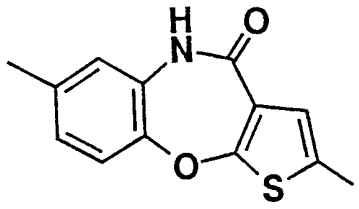
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ２．１３（３Ｈ，ｓ，CH_3），２．２１（３Ｈ，ｓ，CH_3），７．１１－７．２２（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．１７（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

実施例１０２



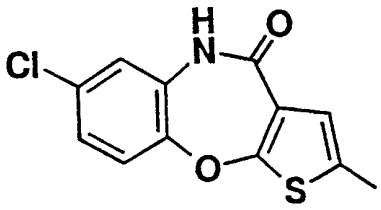
Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－２－ブロモ－３－チオフェンカルボキサミド３．４ｇのジメチルスルホキシド３０ｍｌ溶液に炭酸カリウム２．９ｇを加え、１４０－１５０℃で１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を水に注ぐ。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製して、２，８－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．２ｇを得た。融点２１１－２１５℃

実施例１０３



Ｎ－（２－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）－２－ブロモ－３－チオフェンカルボキサミド２．９ｇのジメチルスルホキシド２４ｍｌ溶液に炭酸カリウム２．４ｇを加え、１４０－１５０℃で２時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取する。濾液をクロロホルムで２回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。残渣と先ほどの結晶を併せてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１）で精製し得られた固体をヘキサンから濾取し、２，７－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．０ｇを得た。融点１７５－１７９℃

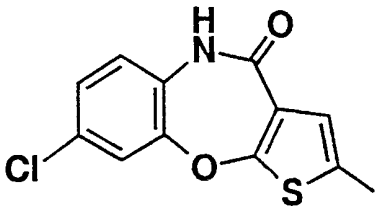
実施例１０４



Ｎ－（３－クロロ－６－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－３－チオフェンカルボキサミド４．１ｇのジメチルスルホキシド３３ｍｌ溶液に炭酸カリウム３．３ｇを加え、１４０－１５０℃で７５分間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取する。濾液をクロロホルムで２回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。残渣と先ほどの結晶を併せてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１、ヘキサン：酢酸エチル＝１：１－酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し得られた固体をヘキサン－酢酸エチルから濾取し、７－クロロ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）

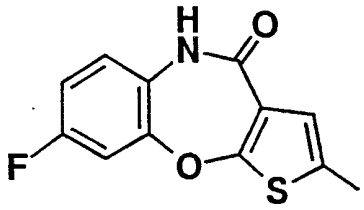
－オン６６０ｍｇを得た。融点２５０－２５３℃

実施例１０５



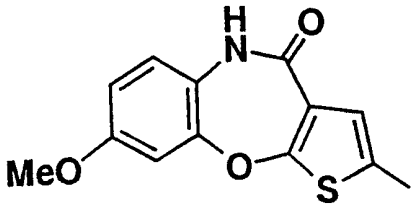
Ｎ－（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド、と炭酸カリウムを用いて同様に反応を行い、８－クロロ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オンを得る。

実施例１０６



Ｎ－（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド、と炭酸カリウムを用いて同様に反応を行い、８－フルオロ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オンを得る。

実施例１０７

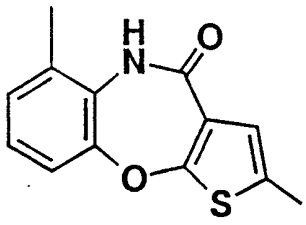


Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド２．１ｇのジメチルスルホキシド１７ｍｌ溶液に炭酸カリウム１．７ｇを加え、１４５℃で２時間攪拌する。反応系を室温まで冷

却した後、反応溶液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取する。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：０－２０：１）で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテル－酢酸エチル－メタノールから濾取し、８－メトキシ－２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５３０ｍｇを得た。

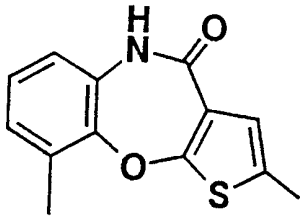
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ２．３１（３Ｈ，ｓ，CH_3），３．７２（３Ｈ，ｓ，OCH_3），６．５２（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），６．７０－７．０７（２Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），７．２８（１Ｈ，ｄ，ＡｒＨ），１０．２５（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

実施例１０８



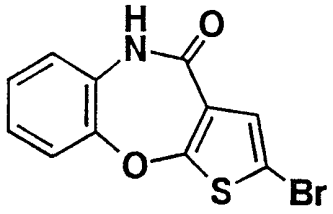
Ｎ－（２－ヒドロキシ－６－メチルフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド３．０ｇのジメチルスルホキシド２５ｍｌ溶液に炭酸カリウム２．５ｇを加え、１４５℃で２時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取する。濾液をクロロホルムで抽出し、水で２回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣と先に得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：０－２０：１）で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテル－ヘキサンから濾取し２，６－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン７００ｍｇを得た。融点１９８－２００℃

実施例１０９



Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドと炭酸カリウムを用い実施例９８と同様に反応を行い、２，９－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オンを得る。

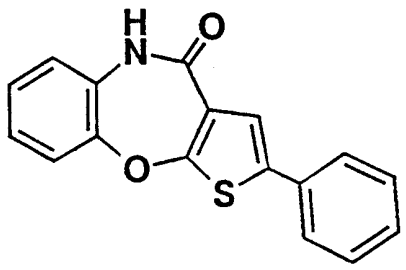
実施例１１０



チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン２ｇを酢酸３０ｍｌに懸濁し、ここに臭素１．５ｇの酢酸１０ｍｌ溶液を３０分間で滴下する。室温で３５分間攪拌した後、反応溶液を水に注ぐ析出した結晶を濾取し、水とジイソプロピルエーテルで洗浄して、２－ブロモチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン２．２ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．１２－７．１６（３Ｈ，ｍ，ＡｒＨ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．２０－７．２６（２Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．２９（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

実施例１１１

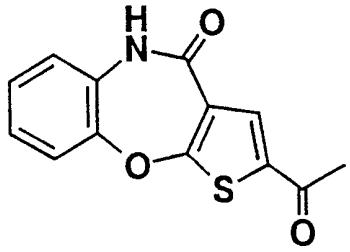


２－ブロモチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）

－オン１．０ｇを２Ｍ炭酸ナトリウム８ｍｌ－トルエン８ｍｌ－エタノール８ｍｌに溶解し、ここにフェニルホウ酸６２０ｍｇ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム３９０ｍｇを加え、加熱還流下８０分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテルと酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取する。得られた結晶を酢酸エチルと水で洗浄して、２－フェニルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン８３０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．１８－７．４６（８Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），７．６５（２Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．３４（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

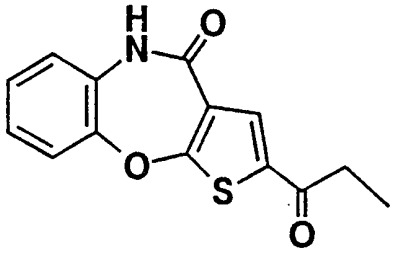
実施例１１２



チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５ｇを１，２－ジクロロエタン５０ｍｌに懸濁し、ここに塩化アセチル２．２ｇを加える。この反応系に氷冷下塩化アルミニウム１５ｇを少量ずつ加えた後、室温で１０分間攪拌する。反応系を氷に注ぎ、クロロホルムを加え、１５分間攪拌する。析出した結晶を濾取し、２－アセチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５．２ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．５０（３Ｈ，ｓ，ＣＨ$_3$），６．９７（１Ｈ，ｄ，ＡｒＨ），７．１７－７．２０（３Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），７．８０（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ）

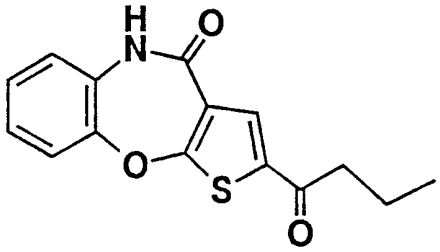
実施例１１３



チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．

５ｇを１，２－ジクロロエタン２０ｍｌに懸濁し、ここに塩化プロピオニル７７０ｍｇを加える。この反応系に氷冷下塩化アルミニウム４．７ｇを少量ずつ加える。不溶物を濾別し、濾液を氷水に注ぎ、クロロホルムを加える。水層をクロロホルムで２回抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、析出した結晶を濾取して、２－プロピオニルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．４ｇを得た。融点２０５－２１０℃（分解）

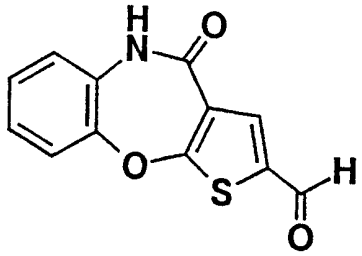
実施例１１４



チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．５ｇを１，２－ジクロロエタン２０ｍｌに懸濁し、ここに塩化ブチリル８８０ｍｇを加える。この反応系に氷冷下塩化アルミニウム４．６ｇを少量ずつ加えた後、室温で４５分間攪拌する。不溶物を濾別し、濾液を氷水に注ぎ、クロロホルムを加える。有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、水－エタノールを加え析出した結晶を濾取する。得られた結晶をクロロホルム－ジイソプロピルエーテルで洗浄して、２－ブチリルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．２ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，CH_3），１．５９（２Ｈ，ｍ，CH_2），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，CH_2）７．１４－７．３１（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），７．９３（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），１０．４１（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

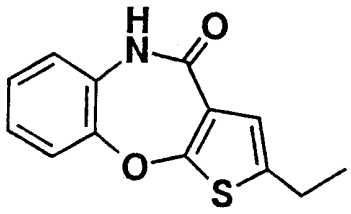
実施例１１５



チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．9gを塩化メチレン20ml に懸濁し、ここにジクロロメチルメチルエーテル4．0gを加える。この反応系に氷冷下塩化アルミニウム4．6gを加え、15分間攪拌する。反応溶液を氷水－クロロホルムに注ぎ、室温で20分間攪拌する。水層をクロロホルムで5回抽出した後、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取して、2－ホルミルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．2gを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ7．14－7．33（4H，m，ArH），8．08（1H，s，H of thiophene ring），9．81（1H，s，HC＝O），10．45（1H，br，NH）

実施例116

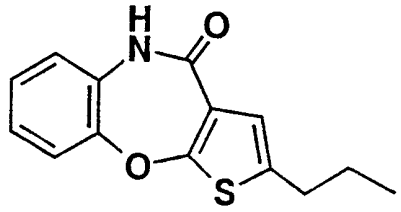


2－アセチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．5gをトリフルオロ酢酸20ml に溶解し、ここにトリエチルシラン2gを加え室温で42時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムに溶解する。水と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムと酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取する。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、2－エチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．

1gを得た。

^{1}H−NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ1.26（3H, t, J＝7.3Hz, CH$_3$）, 2.69（2H, q, J＝7.0Hz, 16.1Hz, CH$_2$）, 6.82（1H, s, H of thiophene ring）, 6.93（1H, d, J＝7.8Hz, ArH）, 7.10−7.18（3H, m, ArH）

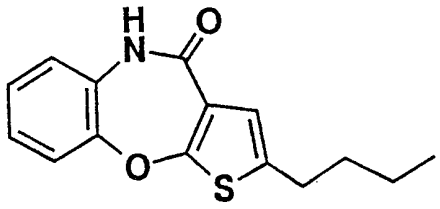
実施例117



2−プロピオニルチエノ〔2, 3−b〕〔1, 5〕ベンズオキサゼピン−4（5H）−オン1.2gをトリフルオロ酢酸20ml1に溶解し、ここにトリエチルシラン2gを加え室温で20時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムに溶解する。水と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムと酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取する。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、2−プロピルチエノ〔2, 3−b〕〔1, 5〕ベンズオキサゼピン−4（5H）−オン930mgを得た。

^{1}H−NMR（400MHz, CDCl$_3$）δ0.94（3H, t, J＝7.3Hz, CH$_3$）, 1.61（2H, m, CH$_2$）, 2.60（2H, t, J＝7.3Hz, CH$_2$）, 6.79（1H, s, H of thiophene ring）, 6.91（1H, d, J＝7.3Hz, ArH）, 7.08−7.15（3H, m, ArH）, 7.34（br, NH）

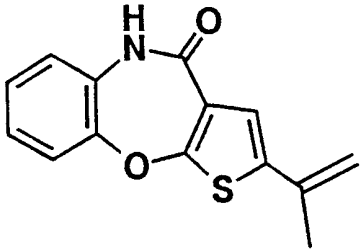
実施例118



2－ブチリルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．1gをトリフルオロ酢酸20ml に溶解し、ここにトリエチルシラン1．3gを加え室温で72時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムに溶解する。水と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムと酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取する。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、2－ブチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン600mgを得た。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d6）δ0．87（3H，t，J＝7．3Hz，CH_3），1．30（2H，m，CH_2），1．52（2H，m，CH_2），2．65（2H，t，J＝7．8Hz，CH_2），6．74（1H，s，H of thiophene ring），7．11－7．23（4H，m，ArH），10．14（1H，br，NH）

実施例119

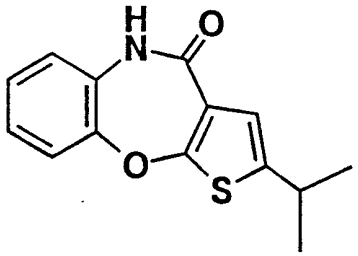


2－アセチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．8gをエーテル15ml に懸濁し、ここに氷冷下20等量のヨウ化メチルマグネシウムを加え室温で24時間攪拌する。反応溶液を氷冷下1M塩酸に注ぎ、不溶物を濾別した後、クロロホルムで2回抽出する。クロロホルム層を硫酸ナトリウム乾燥した後溶媒を減圧下留去する。残渣をトルエンに懸濁し、触媒

量のパラトルエンスルホン酸を加え加熱還流下２０分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄する。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して２－イソプロペニルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン８００ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ２．０４（３Ｈ，ｓ，CH_3），５．００（１Ｈ，ｓ，ｏｌｅｆｉｎｅ），５．２２（１Ｈ，ｓ，ｏｌｅｆｉｎｅ），７．００（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．１４－７．２７（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．２５（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

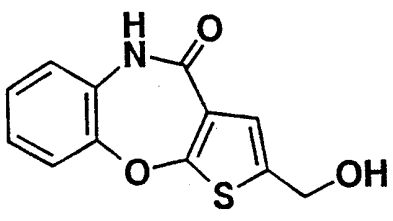
実施例１２０



２－イソプロペニルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン７８０ｍｇをジオキサン４０ｍｌに懸濁し、１０％パラジウム－活性炭１００ｍｇを加え水素を封入し、４０℃、５０気圧で７．５時間攪拌する。触媒を濾別し、溶媒を減圧下留去し、２－イソプロピルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン６００ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．２１（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，CH_3），３．０１（１Ｈ，ｍ，ＣＨ），６．７５（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．１０－７．２３（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．１５（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

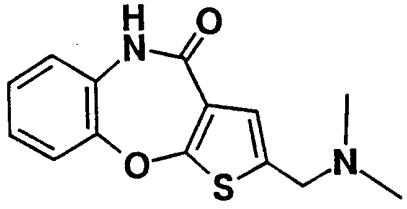
実施例１２１



２－ホルミルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．６ｇをメタノール３０ｍｌに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム４８０ｍｇを加え室温で１．５時間攪拌する。反応溶液を水で希釈し、クロロホルムで３回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムとジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、２－ヒドロキシメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ４．４７（２Ｈ，ｄ，CH_2），５．５２（１Ｈ，ｔ，ＯＨ），６．８４（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．１０－７．２３（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．１４（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

実施例１２２

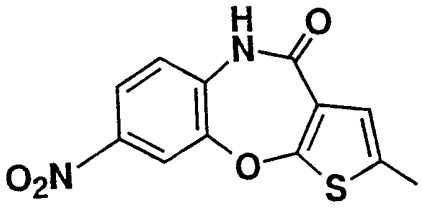


２－ヒドロキシメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．０ｇを塩化メチレン１０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン４５０ｍｇ、メタンスルホニルクロリド５００ｍｇを加え室温で１５分間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、ここに２Ｍジメチルアミン／メタノールを加え室温で１４時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄した後、水層をクロロホルムで２回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５００ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．９８（６Ｈ，ｓ，CH_3），３．４６（２Ｈ，ｓ，CH_2），６．８７（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈ

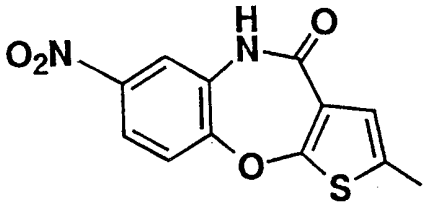
ｅｎｅ ｒｉｎｇ），７．１２－７．２５（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ），１０．１５（１Ｈ，ｂｒ，ＮＨ）

実施例１２３



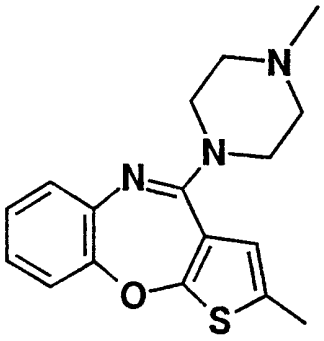
Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－ニトロフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドと炭酸カリウムを用い実施例９８と同様に反応を行い、２－メチル－８－ニトロチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オンを得る。

実施例１２４



Ｎ－（２－ヒドロキシ－５－ニトロフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミドと炭酸カリウムを用い実施例９８と同様に反応を行い、２－メチル－７ニトローチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オンを得る。

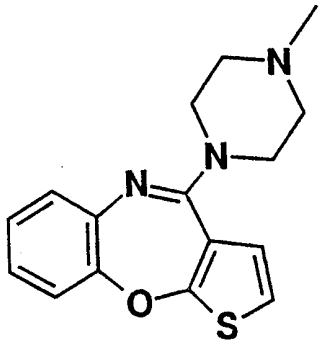
実施例１２５



２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）

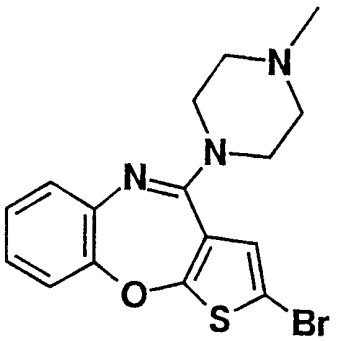
－オン１．０ｇをオキシ塩化リン６．４ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン２４０ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン２５ｍｌを加え、加熱還流下４０分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらにジイソプロピルエーテルで再結晶して、２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン５２０ｍｇを得た。融点１３２－１３３℃

実施例１２６



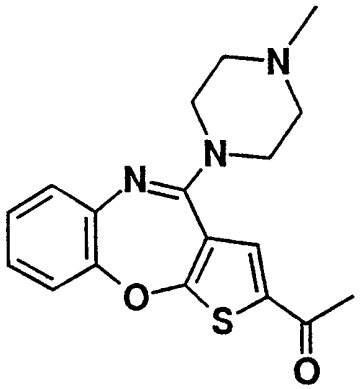
チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．２ｇをオキシ塩化リン８．５ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン３１０ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン２５ｍｌを加え、加熱還流下３０分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１．５）で精製する。得られた化合物をさらにフマル酸塩として酢酸エチル－エタノールから再結晶をすることにより、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンフマレート６５０ｍｇを得た。融点２００－２０２℃

実施例１２７



２－ブロモチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン８００ｍｇをオキシ塩化リン５ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン１５５ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン１０ｍｌを加え、室温で３０分間ついで加熱還流下５分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらにジイソプロピルエーテル－酢酸エチルで再結晶して、２－ブロモ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン３００ｍｇを得た。融点１５０－１５１℃

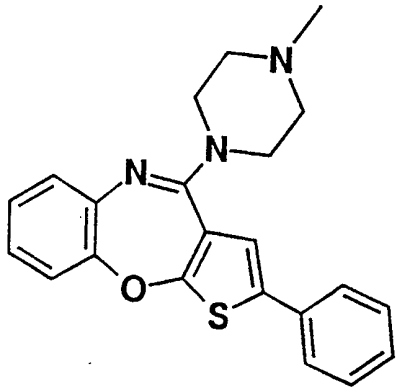
実施例１２８



２－アセチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．２ｇをオキシ塩化リン７ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン２８０ｍｇを加え、加熱還流下１．５時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン２０ｍｌを加え、８０℃で１５

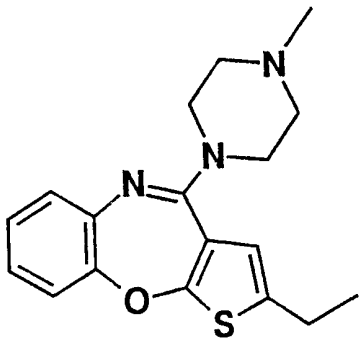
分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０．５）で精製する。得られた化合物をさらにジイソプロピルエーテル－酢酸エチルで再結晶して、２－アセチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン８０ｍｇを得た。融点１４３－１４４℃

実施例１２９



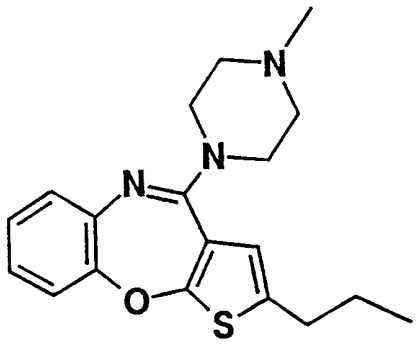
２－フェニル－チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．２ｇをオキシ塩化リン６．５ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン２５０ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン２０ｍｌを加え、加熱還流下１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらに酢酸エチルで再結晶して、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－フェニルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン６２０ｍｇを得た。融点１６３－１６４℃

実施例１３０



2－エチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．1gをオキシ塩化リン7ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン270mgを加え、加熱還流下3時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン13ml を加え、加熱還流下1時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製する。得られた化合物をさらにマレイン酸塩として酢酸エチル－エタノールで再結晶して2－エチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピンジマレート630mgを得た。融点154－156℃

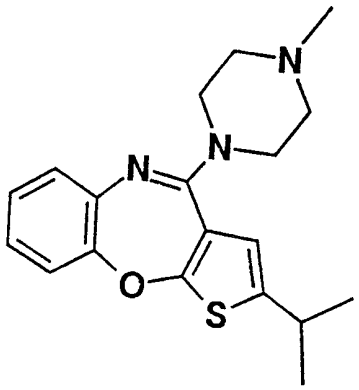
実施例131



2－プロピルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン910mgをオキシ塩化リン6ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン220mgを加え、加熱還流下1時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン10ml を加え、加熱還流下40分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エ

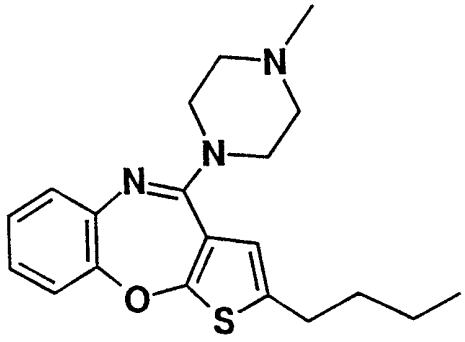
チルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらにマレイン酸塩として酢酸エチル－エタノールで再結晶して、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－プロピルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンジマレート５５０ｍｇを得た。融点１７５－１７７℃

実施例１３２



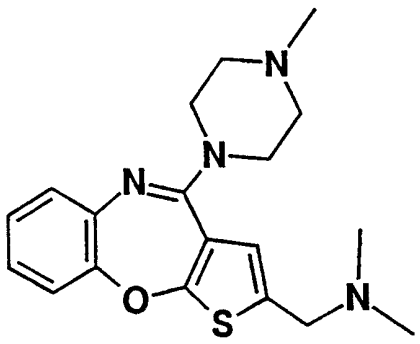
２－イソプロピルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５５０ｍｇをオキシ塩化リン３ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン１２０ｍｇを加え、加熱還流下５０分間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン６ｍｌを加え、加熱還流下５０分間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製する。得られた化合物をさらにマレイン酸塩として酢酸エチル－エタノールで再結晶して、２－イソプロピル４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンジマレート２８０ｍｇを得た。融点１７０－１７２℃

実施例１３３



２－ブチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５８０ｍｇをオキシ塩化リン４ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン１３０ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン６ｍｌを加え、加熱還流下２時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらにフマル酸塩として酢酸エチル－エタノールで再結晶して２－ブチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンフマレート３２０ｍｇを得た。融点２０２－２０４℃

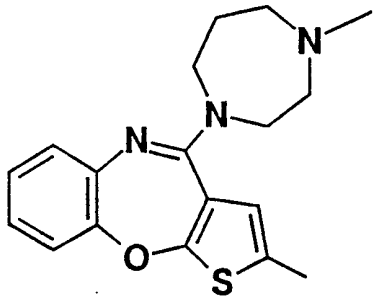
実施例１３４



２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン５００ｍｇをオキシ塩化リン３ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン１１０ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン６ｍｌを加え、加熱還流下１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留

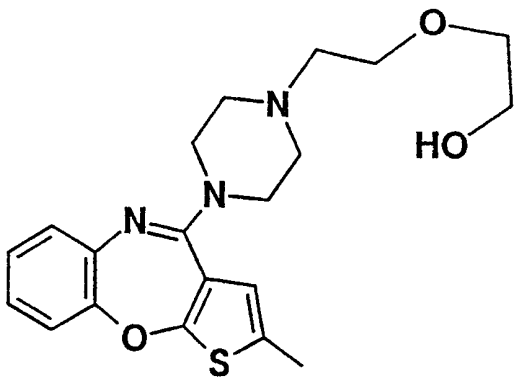
去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらにフマル酸塩として酢酸エチル－エタノールで再結晶して、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン１／２フマレート１／５水和物７１ｍｇを得た。融点１８８－１８９℃

実施例１３５



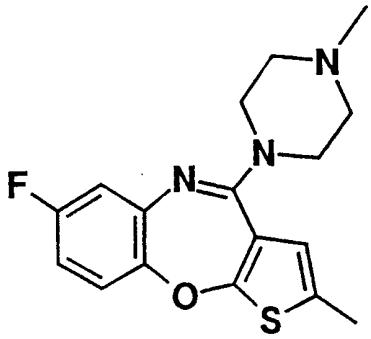
２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン８００ｍｇをオキシ塩化リン５ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン２１８ｍｇを加え、加熱還流下１時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルホモピペラジン１０ｍｌを加え、１５０℃で１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製する。得られた化合物をさらに塩酸塩としてアセトニトリルで再結晶して、２－メチル－４－（４－メチルホモピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン塩酸塩３／４水和物２７０ｍｇを得た。融点２４３－２４５℃

実施例１３６



2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン600mgをオキシ塩化リン4mlに懸濁し、N，N－ジメチルアニリン160mgを加え、加熱還流下30分間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣にトルエン10ml、1－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エチル］ピペラジン2．5mlを加え、加熱還流下1時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製する。得られた化合物をさらにヘキサン－酢酸エチルで再結晶して、4－［4－（2－（2－ヒドロキシエトキシ）エチル）ピペラジン－1－イル］－2－メチル－チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン350mgを得た。融点111－112℃

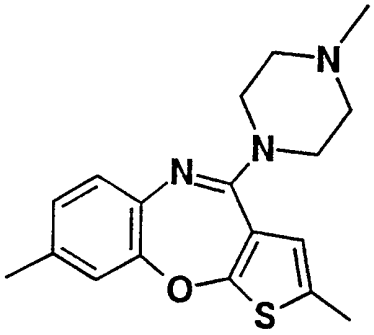
実施例137



7－フルオロ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン500mgをオキシ塩化リン5mlに懸濁し、N，N－ジメチルアニリン240mgを加え、加熱還流下1．5時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン6mlを加え、

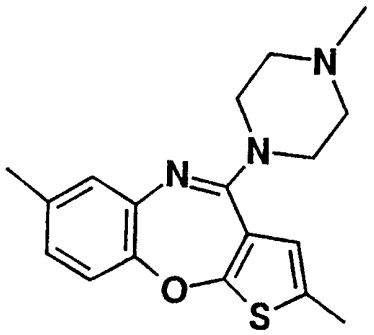
加熱還流下１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製する。得られた化合物をさらにマレイン酸として酢酸エチル－エタノールで再結晶して、７－フルオロ－２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンジマレート４５０ｍｇを得た。融点１３７－１３９℃

実施例１３８



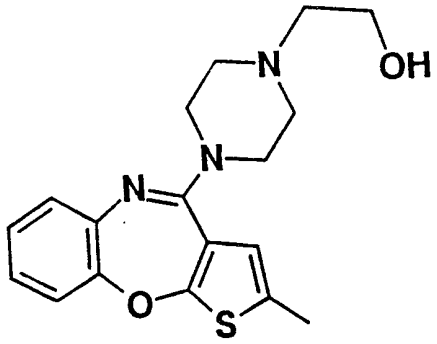
２，８－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１ｇをオキシ塩化リン６ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン２２０ｍｇを加え、加熱還流下２．５時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン１４ｍｌを加え、加熱還流下２．５時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１－２０：１）で精製する。得られた化合物をさらにジイソプロピルエーテル－ヘキサンで再結晶して、２，８－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン３１０ｍｇを得た。融点１４９－１５０℃

実施例１３９



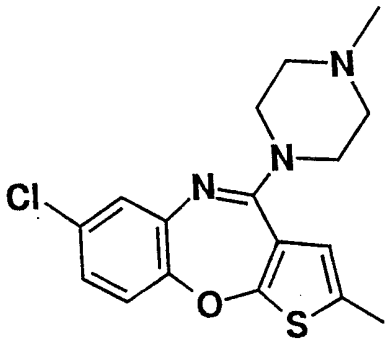
2，7－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1gをオキシ塩化リン6ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン220mgを加え、加熱還流下2時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン14ml を加え、加熱還流下3.5時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1－20：1）で精製する。得られた化合物をさらにジイソプロピルエーテルーヘキサンで再結晶して、2，7－ジメチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン330mgを得た。融点146－148℃

実施例140



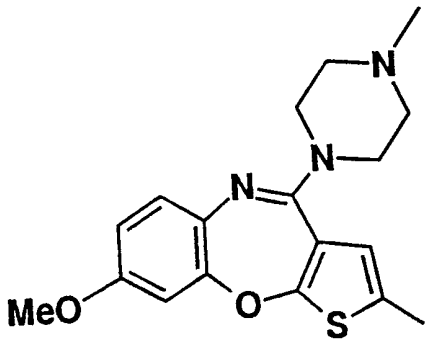
2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．2gをオキシ塩化リン8ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン280mgを加え、加熱還流下3時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン15ml を加え、140－150℃で2時間攪拌する。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1、酢酸エチル）で精製する。得られた化合物をさらに酢酸エチルーヘキサンで再結晶して、4－［4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル］－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン210mgを得た。融点87－89℃

実施例141



7－クロロ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン660mgをオキシ塩化リン4ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン130mgを加え、加熱還流下4．5時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン10ml を加え、加熱還流下2時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製する。得られた化合物をさらにフマル酸塩として、酢酸エチル－メタノールで再結晶して、7－クロロ－2－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピンフマレート250mgを得た。融点227－228℃

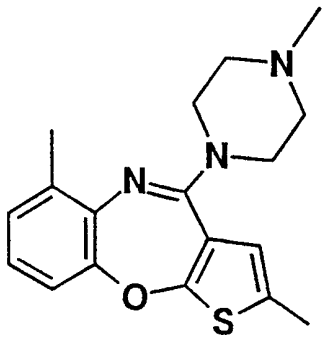
実施例142



8－メトキシ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン530mgをオキシ塩化リン3ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン120mgを加え、加熱還流下1．5時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン9ml を加え、加熱還流下2時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製する。得られた

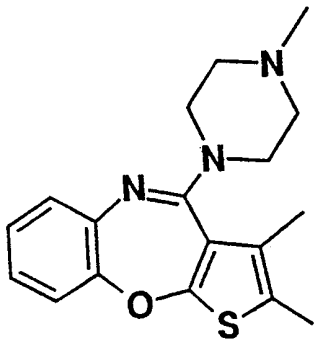
化合物をさらにフマル酸塩として、酢酸エチルーヘキサンーメタノールで再結晶して、8－メトキシー2－メチルー4－（4－メチルピペラジンー1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピンフマレート330mgを得た。融点219－222℃分解

実施例143



2，6－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン860mgをオキシ塩化リン5ml に懸濁し、N，N－ジメチルアニリン190mgを加え、加熱還流下1．5時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に1－メチルピペラジン14ml を加え、加熱還流下1．5時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1－20：1）で精製する。得られた化合物をヘキサンより再結晶して、2，6－ジメチルー4－（4－メチルピペラジンー1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン490mgを得た。融点114－117℃

実施例144

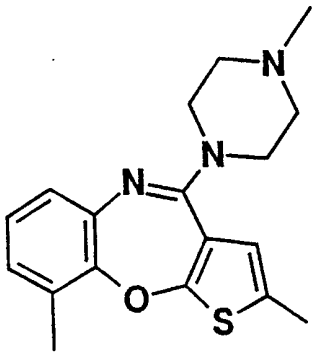


2，3－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン1．4gをオキシ塩化リン14ml に懸濁し、N，N－ジメチル

アニリン３４０ｍｇを加え、加熱還流下２．５時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン２０ｍｌを加え、加熱還流下１時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９：１）で精製する。得られた化合物をフマル酸塩として、エタノールより再結晶して、２，３－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン１／２フマレートを得た。

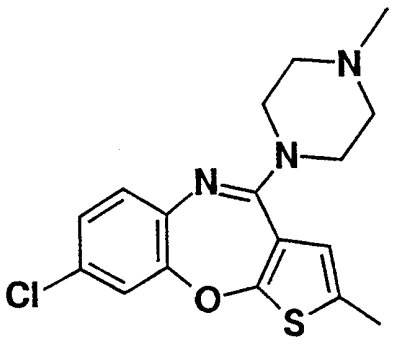
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ２．０３（３Ｈ，ｓ，CH_3），２．２１（３Ｈ，ｓ，CH_3），２．２６（３Ｈ，ｓ，CH_3），２．３５－３．８０（８Ｈ，ｂｒ，CH_2），６．６１（１Ｈ，ｓ，フマル酸），６．９７－７．１１（４Ｈ，ｍ，ＡｒＨ）

実施例１４５



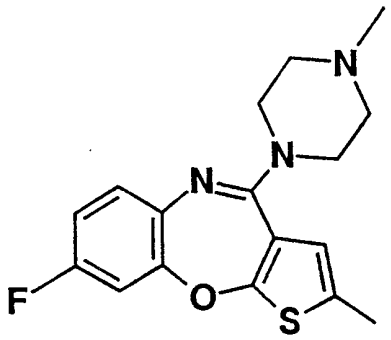
２，９－ジメチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、オキシ塩化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例１２５と同様に反応を行い、２，９－ジメチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンを得る。

実施例１４６



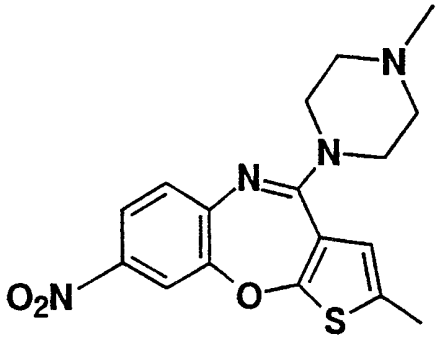
8－クロロ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、1－メチルピペラジンを用い、実施例125と同様に反応を行い、8－クロロ－2－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピンを得る。

実施例147



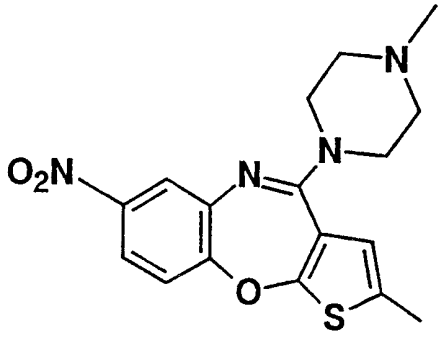
8－フルオロ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、オキシ塩化リン、N，N－ジメチルアニリン、1－メチルピペラジンを用い、実施例125と同様に反応を行い、8－フルオロ－2－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピンを得る。

実施例148



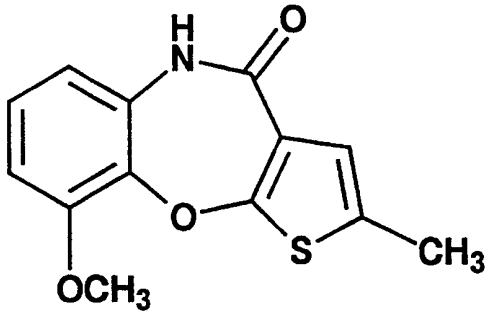
２－メチル－８－ニトロチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、オキシ塩化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例１２５と同様に反応を行い、２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－ニトロチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンを得る。

実施例１４９



２－メチル－７－ニトロチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン、オキシ塩化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、１－メチルピペラジンを用い、実施例１２５と同様に反応を行い、２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－７－ニトロチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピンを得る。

実施例１５０

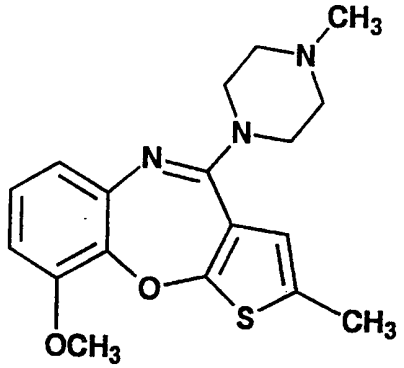


Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）－２－ブロモ－５－メチル－３－チオフェンカルボキサミド２．３０ｇとナトリウムメトキシド５４９ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１２ｍｌ溶液を加熱還流下１９時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、反応溶液を水５０ｍｌに注いだ。塩酸で中和した後、クロロホルムで２回抽出し水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製することにより、２－メチル－９－メトキシチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．８７ｇを得た。融点１６０－１６４℃.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ２．３１（３Ｈ，ｓ，CH_3），３．８１（３Ｈ，ｓ，CH_3），６．７１（１Ｈ，ｓ，Ｈ ｏｆ ｔｈｉｏｐｈｅｎｅ ｒｉｎｇ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，ＡｒＨ），６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，８．３Ｈｚ），１０．０９（１Ｈ，ｂｒ，ｓ，ＮＨ）．ＭＳ：ｍ／ｅ２６１．

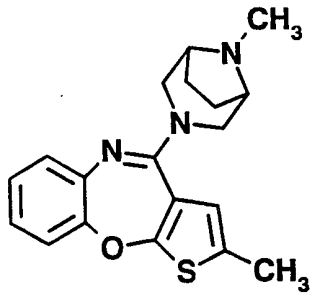
実施例１５１



２－メチル－９－メトキシチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン－４（５Ｈ）－オン１．５８ｇをオキシ塩化リン１３ｍｌに懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン３３０ｍｇを加え、加熱還流下２時間攪拌する。溶媒を減圧下トルエンと共沸して完全に留去し、残渣に１－メチルピペラジン２０ｍｌを加え、加熱還流下３時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製することにより、２－メチル－９－メトキシ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン１．９０ｇを液体として得た。得られた液体のうち３５０ｍｇとフマル酸７７ｍｇをメタノール２０ｍｌに溶解した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を熱酢酸エチルで洗浄することにより、２－メチル－９－メトキシ

－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕［１，５］ベンズオキサゼピン・フマル酸塩２４０ｍｇが得られた。融点２３９－２４１℃. ^{1}H－NMR（４００MHｚ，DMSO－ｄ６）δ２．２８（３H，ｓ，CH_3），２．３３（３H，ｓ，CH_3），２．５０－４．５０（８H，ｂｒ，ｓ，CH_2×４），３．７８（３H，ｓ，CH_3），６．５１（１H，ｓ，H of thiophene ring），６．５８（１H，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），６．６０（２H，ｓ，fumaric acid），６．７４（１H，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，ＡｒＨ），６．９８（１H，ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，８．３Ｈｚ，ＡｒＨ）．ＭＳ：ｍ／ｅ３４３．Ａｎａｌ．Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{18}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.2H_2O$：Ｃ，５７．０６；Ｈ，５．５３；Ｎ，９．０７％．Ｆｏｕｎｄ：Ｃ，５７．０６；Ｈ，５．５１；Ｎ，９．０８％．

実施例１５２

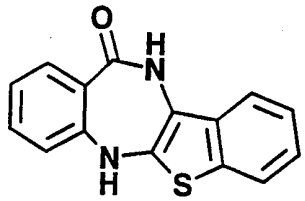


２－メチルチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－４－オン、３７０ｍｇをオキシ塩化リン、７．３ｇに溶解し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン７３ｍｇを加え、加熱還流下４０分間攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下トルエンと共沸することにより完全に除去する。残渣をトルエンに溶解し、飽和重曹水で２回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をアセトニトリル１０ｍｌに溶解し、８－メチル－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン・２塩酸塩２４０ｍｇとジイソプロピルエチルアミン４７０ｍｇを加え、加熱還流下攪拌する。４、５時間後、８－メチル－３，８－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン・２塩酸塩２４０ｍｇとジイソプロピルエチルアミン４７０ｍｇを追加し、さらに１２時間後８－メチル－３，８－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン・２塩酸塩２４０ｍｇとジイソ

プロピルエチルアミン４７０ｍｇを追加し、６時間攪拌する。反応系を室温に戻し、溶媒を減圧下留去する。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で３回洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた化合物をさらにジイソプロピルエーテルで再結晶し、２－メチル－４－（８－メチル－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン３００ｍｇを得た。

融点：１５６－１５９℃．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．８０（２Ｈ，ｍ），２．０１（２Ｈ，ｍ），２．３３（３Ｈ，ｓ），２．３５（３Ｈ，ｓ），３．１７（４Ｈ，ｍ），４．００（２Ｈ，ｍ），６．２９（１Ｈ，ｓ），６．９５－７．０８（４Ｈ，ｍ）．

実施例１５３

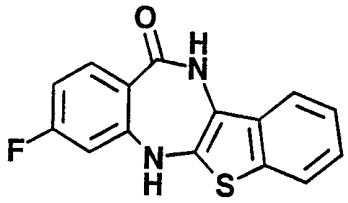


カリウム第３ブトキシド７１８ｍｇを１，２－ジメトキシエタン３５ｍｌに懸濁させ、加熱還流しているところに、１，２－ジメトキシエタン３５ｍｌに溶解したエチル２－（２－アミノアニリノ）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－カルボキシレート１．０ｇを１５分間かけて滴下した。３０分後、カリウム第３ブトキシド３５９ｍｇを追加し、そのまま１時間加熱還流した。反応終了後、反応液を室温まで放冷し、０．５規定塩酸に注いだ。混合溶液をクロロホルムで３回抽出した後、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を濾過した後、溶媒を減圧下留去することにより析出した粗結晶を酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで洗浄することにより６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン３００ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１０－７．１８（３Ｈ，ｍ），

7．36－7．44（2H，m），7．51（1H，d，J＝8．8Hz），7．68（1H，s），7．88（1H，d＝7．8Hz），7．97（1H，d＝7．8Hz），11．47（1H，br，s）．

実施例154



カリウム第3ブトキシドおよびエチル2－（2－アミノアニリノ）－5－フルオロベンゾ〔b〕チオフェン－3－カルボキシレートを用い、実施例153と同様の方法により8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オンを得た。

融点：249－250℃．MS：m／e＝284．^{1}H－NMR（270MHz，$CDCl_3$）δ11．54（1H，brs），7．97－8．00（1H，m），7．88－7．92（1H，m），7．73（1H，s），7．36－7．47（3H，m），7．10－7．18（1H，m），6．96－7．04（1H，m）．

製剤処方例1

本発明化合物のうち一般式（I）で表される化合物50mgを乳糖98mgとトウモロコシデンプン45mg、ヒドロキシプロピルセルロース3mgと錬合機中で十分に錬合する。錬合物を200メッシュの櫛に通し、50℃で乾燥し、さらに24メッシュの櫛に通す。タルク3mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgと混合し、直径9mmの杵を用いて重量200mgの錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

実験例１：ＭＫ－８０１誘発神経毒性に対する効果

雌性ＳＤラット（約９－１２週齢）に溶媒（０．５％ヒドロキシプロピルメチルセルロース、２ｍｌ／ｋｇ）あるいは本発明化合物を経口投与した。１時間後に、蒸留水に溶解したＭＫ－８０１（０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｌ／ｋｇ）を皮下投与した。ＭＫ－８０１投与４時間後に、ラットをペントバルビタール麻酔し、生理食塩水で脱血した後、ホルマリン溶液で脳を灌流固定した。ラットを断頭後、すばやく脳を取り出しホルマリン溶液に入れ、後固定を行った。次に、脳をパラフィン包埋した後、後部帯状回を含む薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（ＨＥ）染色した。光学顕微鏡にて、空胞化された細胞の数をカウントし、溶媒投与群に対する百分率（％）として算出した。

ＭＫ－８０１誘発神経毒性阻害作用はＭＫ－８０１の投与による神経細胞の空胞化を抑制する能力によって評価されるものであり、溶媒投与群に対する百分率（％）として表される。試験の結果、一般式（Ｉ）で表される本発明化合物はＭＫ－８０１誘発神経毒性阻害作用を示し、ＭＫ－８０１誘発神経毒性を阻害する５０％有効量は１０ｍｇ／ｋｇ以下であった。

実験例２：メタンフェタミン誘発運動量亢進抑制作用

実験には雄性ｄｄＹマウス（２０－３０ｇ、４週齢）を１群１５匹として使用した。マウスに試験化合物を経口投与して１時間後に、メタンフェタミン１ｍｇ／ｋｇ生理食塩水溶液を皮下投与し、直ちに１対の赤外線ビームを装着した内寸２５×１５×１４（高さ）ｃｍの測定装置内に置いた。観察開始１０～４０分後までの３０分間の赤外線ビームの遮断回数を、メタンフェタミンで誘発される運動量亢進の指標として、試験化合物の抑制作用のＥＤ$_{50}$値を算出した。試験の結果、一般式（Ｉ）で表される本発明化合物はメタンフェタミン誘発運動亢進抑制作用を示し、メタンフェタミン誘発運動亢進を抑制する５０％有効量は１０ｍｇ／ｋｇ以下であった。

実験例３：クロザピン弁別試験

予め自由摂取時の体重の８０％となるように摂餌制限を行ったラットを２つの

レバーを備え付けたスキナー箱に入れ、左右いずれかのレバーを連続して１０回押せば報酬として餌ペレットが得られることを学習させる。次に、クロザピン５ｍｇ／ｋｇ腹腔内投与時には一方のレバーでのみ報酬が得られ、生理食塩水投与時には他方のレバーでのみ報酬が得られる条件でラットにクロザピンまたは生理食塩水を１日１回（１セッション）、ランダムな順序（ただし、薬物または生理食塩水の日が３日以上続かないようにする）で投与し、弁別学習を獲得させる。弁別学習獲得後、本発明化合物を投与してクロザピンに対する般化試験を行う。試験の結果、一般式（Ｉ）で表される本発明化合物の投与により、クロザピンの弁別刺激に般化が認められた。

実験例４：ＭＫ－８０１弁別試験

予め自由摂取時の体重の８０％となるように摂餌制限を行ったラットを２つのレバーを備え付けたスキナー箱に入れ、左右いずれかのレバーを連続して１０回押せば報酬として餌ペレットが得られることを学習させる。つぎに、ＭＫ－８０１０．１ｍｇ／ｋｇ腹腔内投与時には一方のレバーでのみ報酬が得られ、生理食塩水投与時には他方のレバーでのみ報酬が得られる条件で、ラットにＭＫ－８０１または生理食塩水を１日１回（１セッション）、ランダムな順序（ただし、薬物または生理食塩水の日が３日以上続かないようにする）で投与し、弁別学習を獲得させる。弁別学習獲得後、本発明化合物を投与し、ＭＫ－８０１弁別に対する拮抗試験を行う。試験の結果、一般式（Ｉ）で表される本発明化合物の投与により、ＭＫ－８０１の弁別刺激効果への拮抗作用が認められた。

実験例５：抗アポモルヒネ作用

実験には雄性ｄｄＹマウス（２０－３０ｇ、４週齢）を１群１５匹として使用した。マウスに本発明化合物を経口投与して１時間後に、アポモルヒネ０．５ｍｇ／ｋｇアスコルビン酸水溶液を皮下投与し、直ちに１対の赤外線ビームを装着した内寸２５×１５×１４（高さ）ｃｍの測定装置内に置いた。観察開始直後から３０分後までの赤外線ビームの遮断回数を指標として用いた。一般式（Ｉ）で表される本発明化合物はアポモルヒネ誘発運動量亢進抑制作用を示し、アポモル

ヒネ誘発運動量亢進を抑制する５０％有効量は１０ｍｇ／ｋｇ以下であった。

実験例６：条件回避反応抑制作用

床にグリット、中央に直径２．５ｃｍのｐｏｌｅを備えた実験箱（３０×３０×３５（高さ）ｃｍ）内で、雄性Ｗｉｓｔａｒラット（２５０－４００ｇ、１４－２５週齢）に５秒間の音（条件）刺激に続いて１０秒間電気ショック（ＡＣ４００Ｖ、０．６ｍＡ）を負荷し、音刺激提示中にｐｏｌｅへ登ることによって電気ショックを回避することを学習させた。条件刺激－電気ショック負荷は２分間隔で１０回繰り返し、安定して８０％以上の回避率を示すようになったラットを１群１０匹として本発明化合物の条件回避反応抑制作用の検討に使用した。本発明化合物投与後、１、３、５および２４時間後に経時的に条件回避反応を測定し、各時間における本発明化合物が条件回避反応を抑制する５０％有効量を測定した。試験の結果、一般式（Ｉ）で表される本発明化合物の条件回避反応を抑制する５０％有効量は２０ｍｇ／ｋｇ以下であった。

実験例７：カタレプシー惹起作用

実験には雄性ｄｄＹマウス（２０－３０ｇ、４週齢）を１群８匹として使用した。マウスに試験化合物を投与して、１、３、５および７時間後に４ｃｍの高さに水平方向に固定したｂａｒに前肢をかけ、体姿勢が約４５度になるような姿勢を保持する時間（カタレプシー時間）を最高３０秒まで測定した。試験化合物のカタレプシー惹起作用の強度は、各投与量での４測定ポイントのカタレプシー時間を合計（ｓｕｍ値とする）して、その平均値が１０秒となる投与量を回帰してED_{10s}値を算出することによって評価した。試験の結果、一般式（Ｉ）で表される本発明化合物のED_{10s}値は１００ｍｇ／ｋｇ以上であった。

実験例８：西洋ワサビペルオキシダーゼによる酸化反応における中間体の解析

本発明化合物１６ｍＭのジメチルスルホキシド溶液１０μｌ、５ｍＭジエチレントリアミン５酢酸の５０ｍＭホスフェート緩衝溶液（ｐＨ７．４）１００μｌ、１００ｍＭグルタチオンの５０ｍＭホスフェート緩衝溶液（ｐＨ７．４）１００μｌ、５０ｍＭホスフェート緩衝液７５０μｌおよび５，５－ジメチル－１－ピ

ロリン　N－オキシド1．1μlを混合し、西洋ワサビペルオキシダーゼ（0．5mg／ml）の50mMホスフェート緩衝溶液（pH7．4）50μlを加え25℃で4．5分間インキュベーションした。この反応溶液をESRスペクトル測定装置で測定した。その結果、一般式（I）で表される本発明化合物は西洋ワサビペルオキシダーゼによる酸化反応によってはカチオンラジカル中間体を生成しなかった。

上記実験例から、本発明の一般式（I）で表される化合物、就中一般式（IA）または一般式（IB）で表される化合物はマウス、ラットなどの実験動物に対して抗メタンフェタミン作用、抗アポモルヒネ作用、条件回避反応抑制作用、MK－801誘発神経毒性阻害作用、MK－801弁別拮抗作用、クロザピン弁別般化作用などを示したことから、抗精神病薬として有用であることが示唆された。また、本発明化合物はカタレプシー惹起作用などの錐体外路系に与える副作用が少ないことが示された。さらに一般式（I）で表される化合物の西洋ワサビペルオキシダーゼによる酸化反応を本化合物の代謝反応のモデル反応として用い、その反応中間体をESRスペクトルにより解析したところ、クロザピンが示す顆粒球減少症の原因と考えられるカチオンラジカル中間体に相当する反応中間体は検出されなかった。

本発明の一般式（I）で表される化合物、就中一般式（IA）または一般式（IB）で表される化合物は、精神分裂病の陽性症状、陰性症状の双方に有効で、錐体外路系運動障害等の副作用が少なく、顆粒球減少症などの重篤な副作用の少ない新規抗精神病薬として有用である。また当該化合物はアルツハイマー型痴呆症、そう鬱病の治療薬としても有用である。

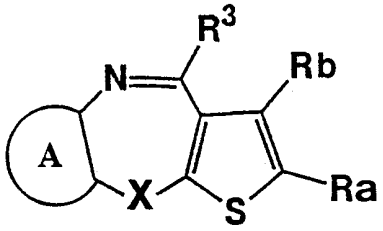
また、一般式（IIA）または（IIB）で表される化合物は、それぞれ一般式（IA）または一般式（IB）で表される化合物の重要な合成中間体として有用である。

本出願は日本で出願された平成9年特許願第236700号、平成9年特許願

第２７７７７１号および平成１０年特許願第１６５７２５号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1．一般式（Ｉ）



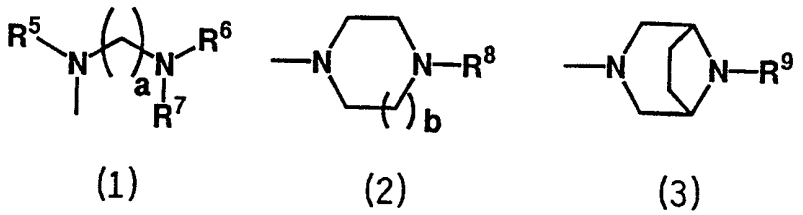
（Ｉ）

{式中、Ｒａ 、Ｒｂ は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アシロキシアルキル、アシルアミノアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキルまたはニトロを示す。または、Ｒａ 、Ｒｂ は互いに結合して置換基R^1 、R^2 を有していてもよいベンゼン環またはシクロヘキセン環を形成することもできる（ここで、R^1 、R^2 は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲンを示す）。

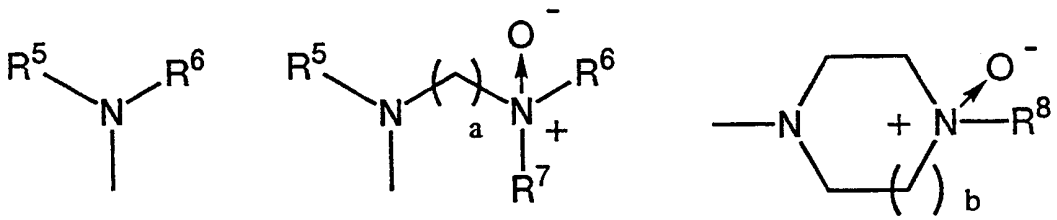
ＸはＮＨ、Ｎ－R^4 （R^4 はアルキルを示す）、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2 を示す。ただし、ＸがＮＨのとき、Ｒａ 、Ｒｂ は互いに結合して置換基R^1 、R^2 を有していてもよいベンゼン環を形成する。また、ＸがＳ、ＳＯまたはSO_2 のとき、Ｒａ 、Ｒｂ は互いに結合して置換基R^1 、R^2 を有していてもよいシクロヘキセン環またはベンゼン環を形成する。

環Ａはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

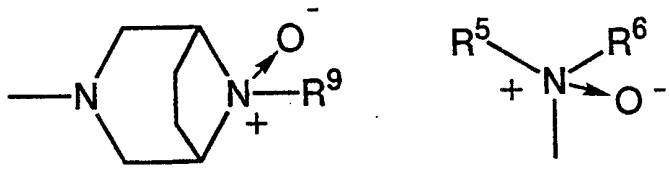
R^3 は式(1) 、式(2) 、式(3) 、式(26)、式(27)、式(28)、式(29)または式(30)により表される基を示す。



(1) (2) (3)



(26) (27) (28)



(29) (30)

〔式(1)、式(26)、式(27)、式(30)中、R^5、R^6、R^7は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示す。aは2～4の整数を示す。

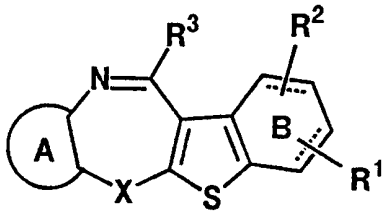
式(2)、式(28)中、R^8は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。bは1または2を示す。ただし、XがOのとき、R^8がアラルキルである場合を除く。また、XがOのとき、R^8のアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルに

おけるアルキルの炭素数は１～４である。

式(3)、式(29)中、R^9 は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。〕｝

により表される縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

２．一般式（Ｉ）が一般式（ＩＡ）



（ＩＡ）

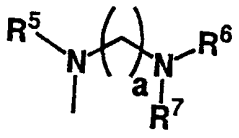
｛式中、ＸはＮＨ、Ｎ－R^4 （R^4 はアルキルを示す）、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_2$ を示す。

R^1、R^2 は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲンを示す。

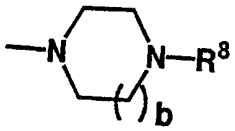
環Ａはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、あるいは単結合として表されるシクロヘキサン環を示す。ただし、ＸがＮＨのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。

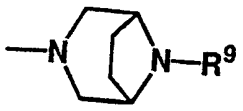
R^3 は式(1)、式(2)、式(3)、式(26)、式(27)、式(28)、式(29)または式(30)により表される基を示す。



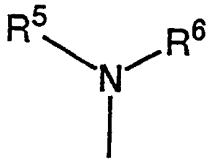
(1)



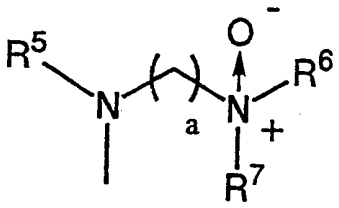
(2)



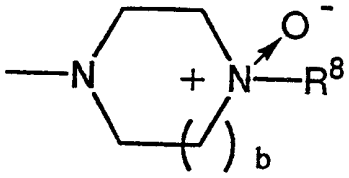
(3)



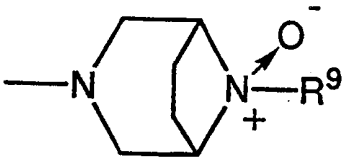
(26)



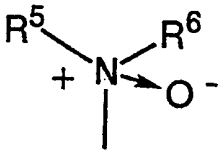
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式(1)、式(26)、式(27)、式(30)中、R^5、R^6、R^7は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示す。aは2～4の整数を示す。

式(2)、式(28)中、R^8は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。bは1または2を示す。

式(3)、式(29)中、R^9は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテ

ロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。｝｝
である請求の範囲１記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

３．環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環である請求の範囲２記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

４．ＸはＮＨ、ＯまたはＳを示し、

R^1 、R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環を示し、

R^3 は式(2) により表される基を示し、ここでR^8 はヒドロキシアルコキシアルキル、メチルまたはエチルを示し、ｂは１である
請求の範囲２記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

５．ＸはＮＨを示し、

R^1 、R^2 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を１～４個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

環Ｂは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環を示し、

R^3 は式(2) により表される基を示し、ここでR^8 はメチルまたはエチルを示

し、ｂは１である

請求の範囲２記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

６．１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－ブロモ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

９－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

９－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

９－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

９－ブロモ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

９－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８，９－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８，１０－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

3－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－フルオロ－３－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

２－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－フルオロ－２－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

８－フルオロ－３－メトキシ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン

８，９－ジクロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

７，８－ジクロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

３－ブロモ－８－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

３－フルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

３－クロロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

１－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

４－メチル－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン、

３，８－ジフルオロ－１２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６Ｈ－

〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、

3－フルオロ－8－メチル－12－（4－メチルピペラジン－1－イル）－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン、および

12－（4－エチルピペラジン－1－イル）－8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン

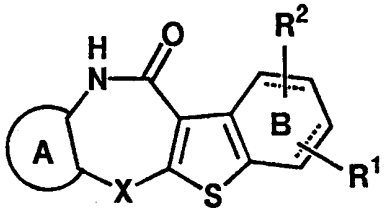
から選ばれる請求の範囲2記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

7．請求の範囲2記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

8．抗精神病薬である請求の範囲7記載の医薬。

9．請求の範囲2記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

10．一般式（ⅡA）



（ⅡA）

（式中、XはNH、N－R^4（R^{4}はアルキルを示す）、O、S、SOまたはSO_2を示す。

R^1、R^{2}は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシルまたはハロゲンを示す。

環Aはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、ある

いは単結合として表されるシクロヘキサン環を示す。ただし、XがNHのとき、点線と実線で示される結合が単結合である場合を除く。）
により表されるベンゾチオフェン化合物。
11．XはNH、OまたはSを示し、
R^1、R^2は同一または異なって水素、ハロゲン、アルコキシまたはアルキルを示し、
環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシルおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基を1～4個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、
環Bは点線と実線で示される結合が二重結合として表されるベンゼン環、あるいは単結合として表されるシクロヘキサン環である（ただし、XがNHのとき、点線と実線で示される結合は単結合である場合を除く。）
請求の範囲10記載のベンゾチオフェン化合物。
12．6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、
8－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、
8－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、
8－ブロモ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、
8－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、
9－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、
9－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

9－ブロモ－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

9－メチル－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

9－メトキシ－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

8，9－ジフルオロ－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

3－メチル－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

8－フルオロ－3－メチル－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

3－メトキシ－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

8－フルオロ－3－メトキシ－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

2－メチル－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

8－フルオロ－2－メチル－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

3，9－ジメチル－6Ｈ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

1，2，3，4－テトラヒドロ－8－メチル－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

8－フルオロ－1，2，3，4－テトラヒドロ－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3

－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾオキサゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１、２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

１，２，３，４－テトラヒドロ－８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－メチル－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８－フルオロ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾチアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

８，９－ジクロロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

７，８－ジクロロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

９－トリフルオロメチル－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

３－ブロモ－８－フルオロ－６Ｈ－〔１〕ベンゾチエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンゾジアゼピン－１２（１１Ｈ）－オン、

6－メチル〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－フルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3－クロロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

1－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

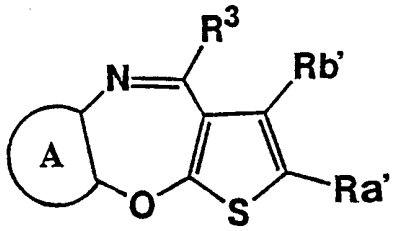
4－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、

3，8－ジフルオロ－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン、および

3－フルオロ－8－メチル－6H－〔1〕ベンゾチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンゾジアゼピン－12（11H）－オン

から選ばれる請求の範囲10記載のベンゾチオフェン化合物。

13．一般式（I）が一般式（IB）



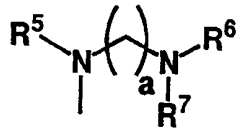
（IB）

{式中、Ra'、Rb'は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アシロキシアルキル、アシルアミノアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキルまたはニトロを示す。

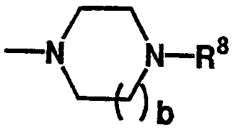
環Aはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、

ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基１～４個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。

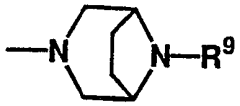
R^3 は式(1) 、式(2) 、式(3) 、式(26)、式(27)、式(28)、式(29)または式(30)により表される基を示す。



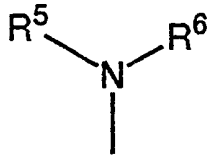
(1)



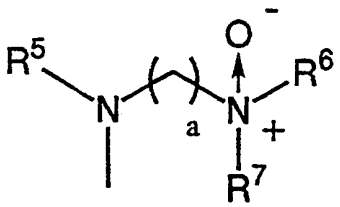
(2)



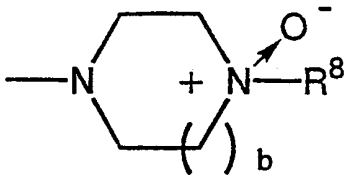
(3)



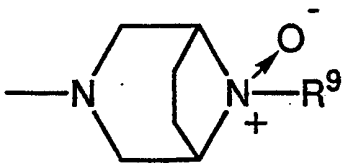
(26)



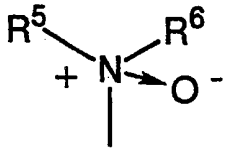
(27)



(28)



(29)



(30)

〔式(1) 、式(26)、式(27)、式(30)中、R^5 、R^6 、R^7 は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはアルコキシアルキルを示す。ａは２～４の整数を示す。

式(2) 、式(28)中、R^8 は水素、炭素数１～４のアルキル、シクロアルキル、炭素数１～４のヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、ア

ルコキシカルボニルまたは炭素数１～４のアルキルにアルコキシが置換したアルコキシアルキルを示す。ｂは１または２を示す。

式(3)、式(29)中、R^9は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシアルキルを示す。〕〕

である請求の範囲１記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

１４．Ｒａ’、Ｒｂ’が同一または異なって水素またはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基１～４個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

R^3が式(2)で表される基を示し、ここでR^8はヒドロキシアルコキシアルキル、メチルまたはエチルを示し、ｂは１である

請求の範囲１３記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

１５．Ｒａ’がアルキルを示し、

Ｒｂ’が水素またはアルキルを示し、

環Ａはベンゼン環上にアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基１個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示し、

R^3が式(2)で表される基を示し、ここでR^8がメチルを示し、ｂは１である

請求の範囲１３記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

１６．２－メチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

２－エチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）チエノ〔２，３－ｂ〕〔１，５〕ベンズオキサゼピン、

2，8－ジメチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン、

8－メトキシ－2－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン、

2，6－ジメチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン、

2，9－ジメチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン、

2，3－ジメチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン、

8－クロロ－2－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン、および

8－フルオロ－2－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）チエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン

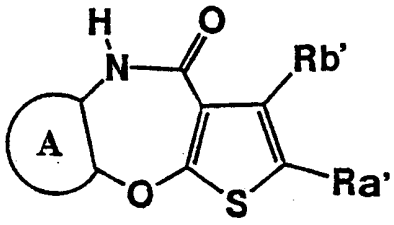
から選ばれる請求の範囲13記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

17．請求の範囲13記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

18．抗精神病薬である請求の範囲17記載の医薬。

19．請求の範囲13記載の縮合チオフェン化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

20．一般式（IIB）



（IIB）

（式中、Ra’、Rb’は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、

アシル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アシロキシアルキル、アシルアミノアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキルまたはニトロを示す。

環Aはベンゼン環上にアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる同一または異なる置換基1～4個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環を示す。）

により表されるチエノベンズオキサゼピノン化合物。

21．Ra’、Rb’が同一または異なって水素またはアルキルを示し、

環Aはベンゼン環上にアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシルおよびハロゲン化アルキルから選ばれる同一または異なる置換基1～4個を有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環である

請求の範囲20記載のチエノベンズオキサゼピノン化合物。

22．2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

2，3－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

2，8－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

8－クロロ－2メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

8－フルオロ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

8－メトキシ－2－メチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

2，6－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、

2，9－ジメチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン、および

2－エチルチエノ〔2，3－b〕〔1，5〕ベンズオキサゼピン－4（5H）－オン

から選ばれる請求の範囲20記載のチエノベンズオキサゼピノン化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/03915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] C07D495/04, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[6] C07D495/04, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 454436, A1 (LILLY INDUSTRIES LIMITED), 30 October, 1991 (30. 10. 91), Full text & JP, 7-89965, A & AU, 9175186, A1 & IL, 97912, A1 & FI, 9101986, A & CA, 2041113, A & NO, 9101624, A & CN, 1056693, A & HU, 60503, A2 & ZA, 9103085, A	1-22
A	CHAKRABATI, J.K., et al., "Effect of Conformationally Restricted 4-Piperazinyl-10H-thienobenzodiazepine Neuroleptics on Central Dopaminergic and Cholinergic Systems" J. Med. Chem. 1982. Vol. 25, No. 10, pages 1133-1140.	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 December, 1998 (08. 12. 98)	6 January, 1999 (06. 01. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／０３９１５

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ⁶　Ｃ０７Ｄ４９５／０４，　Ａ６１Ｋ３１／５５

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ⁶　Ｃ０７Ｄ４９５／０４，　Ａ６１Ｋ３１／５５

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
ＣＡＰＬＵＳ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	ＥＰ，４５４４３６，Ａ１（LILLY INDUSTRIES LIMITED）３０．１０月．１９９１（３０．１０．９１），全文， ＆ＪＰ，７－８９９６５，Ａ　＆ＡＵ，９１７５１８６，Ａ１ ＆ＩＬ，９７９１２，Ａ１　＆ＦＩ，９１０１９８６，Ａ ＆ＣＡ，２０４１１１３，Ａ　＆ＮＯ，９１０１６２４，Ａ ＆ＣＮ，１０５６６９３，Ａ　＆ＨＵ，６０５０３，Ａ２ ＆ＺＡ，９１０３０８５，Ａ	１－２２
A	CHAKRABATI, J. K., et al 'Effect of Conformationally Restricted 4-Piperazinyl-10H-thienobenzodiazepine Neuroleptics on Central Dopaminergic and Cholinergic Systems' J. Med. Chem. 1982. Vol 25, No. 10, pages 1133-1140.	１－２２

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０８．１２．９８	国際調査報告の発送日　06.01.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　８０１４ 小　川　慶　子　印 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）