

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.²
C07D 495/14

(45) 공고일자 1980년01월28일
(11) 공고번호 특허1980-0000047

(21) 출원번호	특1975-0000401	(65) 공개번호
(22) 출원일자	1975년02월28일	(43) 공개일자
(71) 출원인	씨. 에취. 베링거 존 오로핀 케, 페터 베어호프 독일국 인겔하임 라인 D-6507	
(72) 발명자	칼-하인츠웨버 독일국 카이서-칼-스트라쎄 11 가우-알게샤임 D-6535 아돌프 바우에르 독일국 라인스트라쎄 55인겔하임/라인 D-6507 페터 단네버그 독일국 암세인트 야콥스베르그 14 옥켄하임 D-6531 푸란츠 요셉 쿤 독일국 발드스트라쎄 2빙겐/라인 D-653	
(74) 대리인	이병호	

심사관 : 진금섭 (책자공보 제460호)

(54) 치환된 6-아릴-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀의 제조방법

요약

내용 없음.

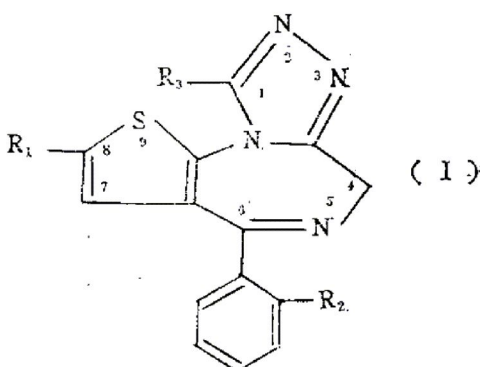
명세서

[발명의 명칭]

치환된 6-아릴-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명 은 다음 구조식(1)의 치환된 6-아릴-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에 노-[2,3e]-1,4-디아제핀 및 생리적으로 무독한 이의 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



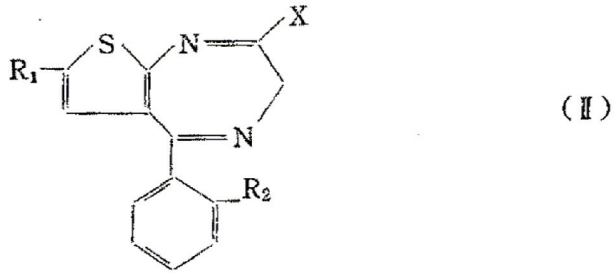
상기 구조식에서

R₁은 수소, 염소 또는 브롬원자 이거나 또는 1내지 4개의 탄소원자를 갖는 알킬기이고,

R₂는 수소, 불소, 염소 또는 브롬원자이거나 니트르 또는 트리플루오로메틸기이고,

R₃는 1내지 3개의 탄소원자를 갖는 알콕시 또는 알킬 메르캅토, 3내지 6개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐기, 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원자의 포화 또는 불포화고리(이때 질소를 함유하는 고리는 질소원자상에서 저급알킬기로 임의 치환될 수 있다)이고, R₁이 브롬원자일 경우에는 또한 수소원자 또는 1내지 4개의 탄소원자를 갖는 알킬 또는 하이드록시 알킬기이다.

본 발명의 구조식(I)화합물 및 이의 산부가염은 다음 구조식(II) 화합물을 다음 구조식(III) 화합물과 반응시켜 제조한다.

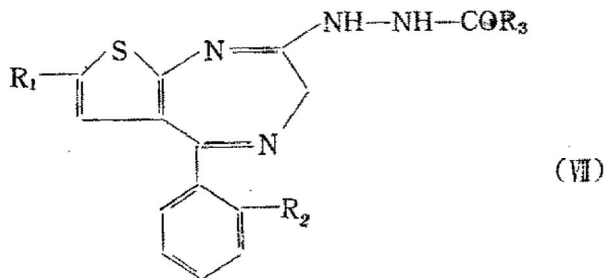


상기 구조식에서

R_1 , R_2 및 R_3 는 상술한 바와같고,

X는 SH-, NH_2 -, 저급알콕시 또는 알킬메르캅토기, 또는 할로겐원자이다.

반응은 용매없이 또는 메탄올, 에탄올, 디옥산, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 이들 용매의 혼합물의 존재하에 100내지 250℃의 온도에서, 예를들면 염산, 황산, 안산, 폴리인산, 아세트산, 프로피온산, 벤젠설폰산 또는 톨루엔-설폰산등의 산촉매의 존재하에 수행되며 일반적으로는 다음 구조식(VII)의 중간생성물을 분리시키지 않은채 최종생성물로 유도되지만 보다 온화한-반응조건을 유지시킬때에는 어려움없이 중간생성물을 분리시킬 수 있다.(예 : 실온에서)



상기 구조식에서

R_1 , R_2 및 R_3 는 상술한 바와 같다.

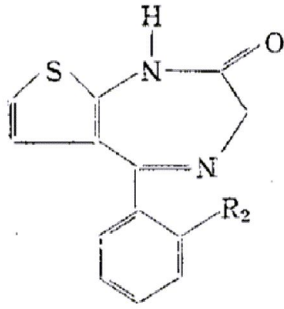
분자내의 1-위치에, 황원자를 함유하는 5또는 6원자의 포화 또는 불포화 고리를 갖는 물질을 제외한 구조식(I)의 최종생성물은 필요한 경우 생리적으로 무독한 이의 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 염형성에 적절한 산으로는 할로겐화 수소산, 황산, 인산, 질산, 사이클로헥실설파민산, 시트르산, 타타르산, 아스코르브산, 말리산, 포름산, 살리실산, 또는 메탄 또는 톨루엔설폰산등이 있다.

구조식(III)의 출발화합물은 문헌에 알려져 있다.

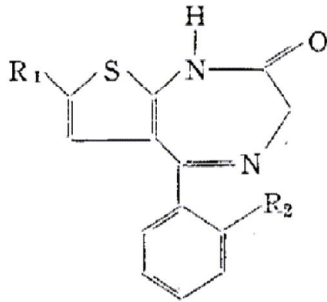
구조식(III)화합물은 상술한 바와같이 제조되며 구조식(II) 화합물은 다음과 같이 제조된다.

구조식(III)화합물과 직접 반응하여 구조식(I)의 최종 생성물을 생성하거나 또는 하이드라진을 통하여 구조식(IV)화합물을 생성할 수 있는 구조식(II)화합물($R_1=Ha$ 인 화합물)은, 문헌(Dt-OS 2,217,157)에 공지되어 있는 구조식(IX)의 화합물로부터 출발하여 통상의 방법으로 이들을 할로겐화하고 수득된 구조식(X) 화합물(DT-OS 2,221,623호에 부분적으로 발표되어 있음)을 피리딘, 디메틸 포름아마이드 또는 테트라-

하이드로푸란, 또는 이들의 혼합물과 같은 용매중에서 반응시켜 제조한다.



(E)

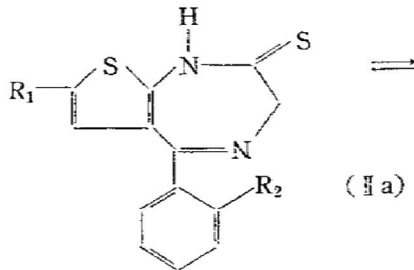


(X)

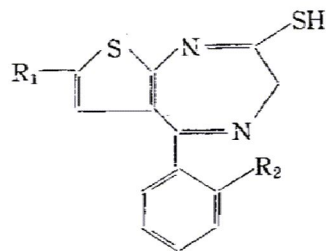
상기 구조식에서

R₁ 및 R₂는 상술한 바와 같다.

반응온도는 실온 내지 반응혼합물의 환류온도 사이이다. 상기와 같이 하여 X가 SH 기인 구조식(II) 화합물을 수득하게 된다. 이들은 다음 구조식과 일치하는 상응하는 티오노화합물에 대해 호변이성체이다.



(IIa)



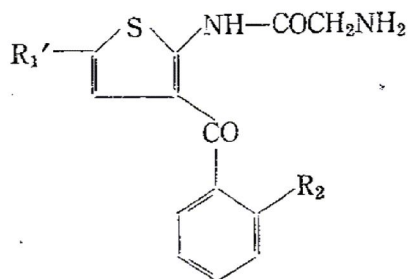
(IIb)

상기 구식에서

R₁ 및 R₂는 상술한 바와 같음.

이 화합물들은, 용매중에서 나트륨 메틸레이드 또는 나트륨 아마이드와 같은 반응물과 반응시켜 상응하는 이의 염으로 전환시킨후 분리시키지 않은채 메틸 또는 알킬요다이드와 같은 알킬화제와 반응시켜 X가 저급 티오알킬기인 구조식(II) 화합물로 전환시킬 수 있다.

구조식(IX) 및 (X) 화합물은 DT-OS 2,107,356호 및 DT-OS 2,144,105호의 방법에 따라 다음 구조식(XI) 화합물을 분자내 축합시킴으로써 수득될 수 있다.



(XI)

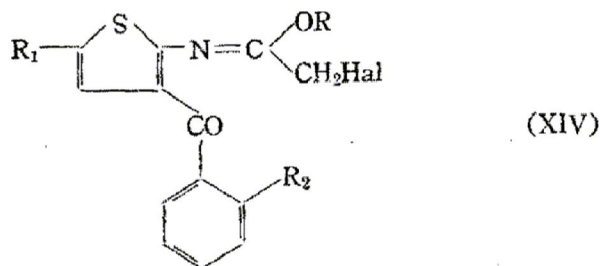
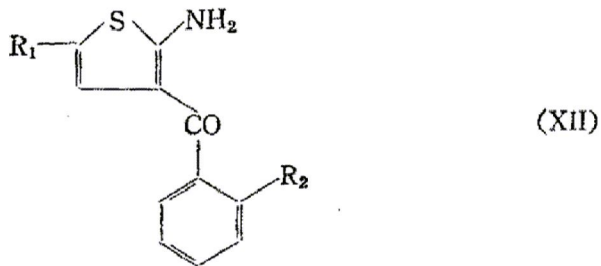
상기 구조식에서

R₂는 상술한 바와 같고,

R_1' 는 수소 또는 브롬이다.

특히 유리한 방법은 탈수제로서 실리카겔을 사용하여 물분리기내의 톨루엔중에서 비등시켜 폐환시키는 방법으로서 이렇게하면 높은 수율과 더욱 순수한 생성물을 얻을 수 있다.

X가 저급알콕시기인 구조식(II) 화합물은, 구조식(XI)의 기지의 아미노케톤을 구조식(XIII)의 할로겐-오르트-아세테이트와 반응시켜 구조식(XIV)의 화합물을 제조함으로써 수득된다.

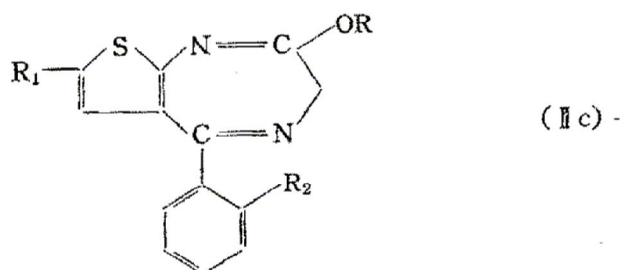
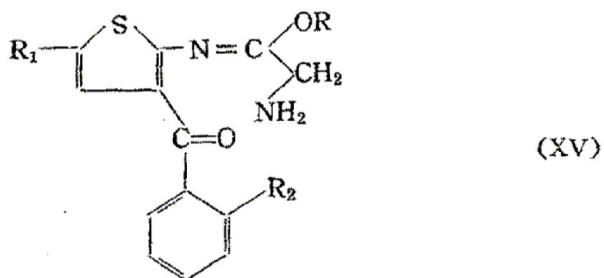


상기 구조식에서,

R, R₁, R₂ 및 R'는 상술한 바와 같고,

Hal은 염소, 브롬 또는 요오드이다.

Hal이 염소일 경우는 우선 핀켈스타인반응(즉 아세톤에서 NaJ와의 반응)의 의해, 구조식(XIV) 화합물중에 지방족으로 결합되어 있는 염소원자를 요오드로 치환시키는 것이 좋다. 다음에 수득된 할로겐화합물을 디옥산 또는 테트라하이드로푸란중에서 암모니아와 반응시켜 다음 구조식(XV)의 아미노화합물을 중간 생성하지만 다음 구조식(IIc)화합물로 직접 전환시킨다.

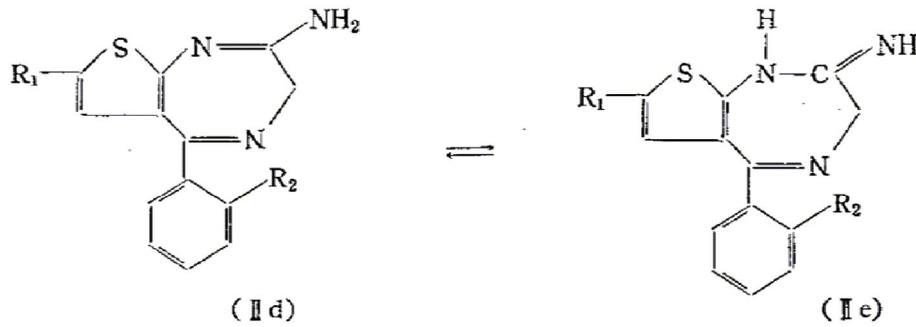


상기 구조식에서

R, R₁ 및 R₂는 상술한 바와 같다.

X가 아미노기인 구조식(II)의 화합물은, 구조식(IX)의 화합물을 할로겐화하여 수득되는 구조식(X)의 암모니아물질과 반응시켜 제조한다. 이 반응은 티탄클로라이드와 같은 루이스산의 존재하에 테트라하이드로푸란등의 용매중에서 반응시키는 것이 좋다.

이들 화합물은 다음 반응도식에서와 같이 호변이성화 시킨다.



상기 구조식에서

R_1 및 R_2 는 상술한 바와 같다.

구조식(I)화합물 및 이들의 산부가염은 우수한 치료제의 특성을 갖는다. 여러가지 약물학적 테스트의 결과 이 화합물은 근심 억제, 긴장완화 및 근육이완효과, 특히 진경작용을 갖고 있음이 판명되었으며 또한, 온혈동물에서 음식물의 흡수를 증가시켜주는 특성도 갖고 있고, 독성이 극히 적다는 점도 주목할만하다. 이들은 소위 펜테트라졸 테스트로 증명된 강력한 진경작용에 있어서, 예를들면 DT-OS 2,155,403호 및 2,221,623 호로부터 알려진 바와같이 부가적 트리아졸 고리가 없이도 티에노-1,4-디아제핀보다 우수하다. 반면 작용범위에 있어서는 DT-OS 2,229,845호에 기술되어 있는 바와같이 기지의 8-알킬-6-아릴-티에노-[2,3e]-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-1,4-디아제핀과 유사하지만 작용의 강도에 있어서는 10배 이상 우수하다.

이러한 화합물 및 이의 산부가염은 R_1 이 브롬원자이고, R_2 가 염소 또는 브롬원자이며, R_3 가 메틸, 사이클로알킬, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐 또는 임의로 치환된 피페리딘기, 특히 8-브로모-6-0-클로로페닐-1-사이클로헥실-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_6H_{11}$), 8-브로모-6-0-브로모페닐-1-사이클로헥실-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Br$, $R_3=C_6H_{11}$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-사이클로부틸-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_4H_7$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-사이클로펜틸-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_5H_9$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-사이클로헥틸-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_6H_{11}$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-사이클로프로필-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_3H_5$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-메틸-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-하이드록시메틸-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_2CH_2OH$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-테트라하이드로피라닐-(4)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_5H_{10}O$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-테트라하이드로피라닐-(3)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_5H_{10}O$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-테트라하이드로푸라닐-(2)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_4H_7O$),

8-브로모-6-0-브로모페닐-1-테트라하이드로푸라닐-(2)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Br$, $R_3=C_4H_7O$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-[N-메틸피페리딘-(3)]-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3-N-C_5H_{10}$),

8-브로모-6-0-클로로페닐-1-테트라하이드로티오피라닐-(2)-4H-S-트리아졸로 [3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=C_5H_{10}S$) 및 8-브로모-6-0-클로로페닐-1-메톡시-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에

노-[2,3e]-1,4-디아제핀 ($R_1=Br$, $R_2=Cl$, $R_3=OCH_3$) 및 이의 산부가염일때 특히 우수하다는 것이 판명되었다.

본 발명에 따른 물질의 일회 투여량은 0.05내지 50mg, 바람직하게는 0.1내지 25mg(경주투여)이고, 일일 복용량은 5내지 150mg이다.

본 발명에 따라 수득될 수 있는 화합물은 단일로 또는 본 발명에 따르는 기타의 활성성분과 혼합하여 사용될 수 있으며 또한 임의로는 진경계 또는 β -수용체차단제와 같은 약리학적 활성성분과 혼합하여서도 사용할 수 있다. 적당한 투여형태로는 예를들면 정제, 캡셀제, 좌제, 액제, 주스, 유탁액 또는 산제등이 있다. 예를들면 활성성분을 기지의 부형제 즉 불활성희석제, (예를들면 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스), 붕해제(예를들면 옥수수 전분 또는 알긴산), 결합제(전분 또는 젤라틴), 윤활제 (즉 마그네슘 스테아레이트 또는 활석 및/또는 방출지연제 (예 : 카복시폴리메틸렌, 카복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트-프탈레이트 또는 폴리비닐아세테이트)등과 혼합하여 상응하는 정제를 제조할 수 있다. 정제는 몇몇의 층으로 구성될 수도 있다.

정제와 유사하게 제조된 핵을 통상제피에 사용되는 조제 즉 폴리비닐 피톨리온 또는 셀락, 아라비아고무, 활석, 이산화티탄 또는 설탕등으로 코팅하여 코팅정제를 만들 수 있다.

방출을 지연시키거나 불화합을 피하기 위하여 핵은 여러층으로 구성할 수 있다. 제피역시 방출지연을 위해 몇개의 층으로 이루어질 수 있으며 따라서 정제에 대해 상술한 부형제를 사용할 수 있다.

활성성분 및 활성성분 조합물의 주스에는 또한 감미제 즉 사카린, 사이클라메이트, 글리세린 또는 설탕뿐만아니라 조미제 즉 바닐린 또는 오렌지즙과 같은 향미제를 함유시킬 수 있다. 이외에도 이들은 또한 현탁조제, 또는 나트륨카복시메틸셀룰로오스와 같은 중량제와 같은 습윤제, 또는 지방알콜과 에틸렌옥사이드와의 축합생성물 P-하이드록시 벤조에이트와 같은 보호제등을 함유할 수 있다.

주사액은 통상의 방법으로, 즉 P-하이드록시 벤조에이트와 같은 방부제 또는 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리염과 같은 안정제를 첨가하여 비이알 또는 앰플에 충전시켜 제조한다.

하나 또는 몇개의 활성성분 및 활성성분 조합물을 함유하는 캡셀은 활성성분을 락토스 또는 소르비톨과 같은 불활성담체와 혼합하여 젤라틴 캡셀에 충전시켜 제조한다. 적절한 좌약은 예를들면 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 및 이의 유도체등과 같은 담체와 혼합하여 제조될 수 있다.

[실시예 1]

8-브로모-6-[0-클로로페닐]-1-하이드록시에틸-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀

4.8g의 7-브로모-[0-클로로페닐]-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온을 질소대기하에 100ccm의 n-부탄올중에서 3.4g의 글리콜산하이드라지드와 함께, 비등할때까지 가열한다. 환류하에 5시간동안 계속 비등시켜 부분적으로 증발시킨후 이소프로필에테르를 가하여 상기 표지 화합물을 결정화한다.

용점 : 224내지 226°C

수율 : 이론치의 60%

구조식(X)의 출발화합물은 다음과 같이 수득된다.

a) 독일특허 2,221,623호의 실시예와 유사한 방법으로 구조식(IX)화합물 0.03몰을 60ccm의 클로트포름에 현탁시키고 피리딘 6ccm을 첨가한후 5분동안 4.7g의 브롬과 혼합한다. 25내지 30°C에서 45분간 계속 교반하여 구조식(X) 화합물을 황색침전물로 대부분 분리시킨후 흡인하고 에테르로 세척하여 구조식(X)화합물 10내지 12g을 수득한다. 이 화합물은 조생물로서 티온화에 사용된다.

b) 17g의 2-브로모아세틸아미노-3-[아릴]-티오펜을 200내지 250ccm의 클로로포름에 용해시킨후 실온에서 20ccm의 피리딘과 혼합하고 다음에 5ccm의 브롬과 혼합한다. 2시간 교반한후 물과 함께 몇번 진탕하고 클로로포름상을 황산마그네슘으로 탈수시킨뒤 증발시키고 잔유물을 이소에테르와 함께 교반하여 10내지 15g의 2-브로모아세틸아미노-3-[아릴]-4-브로모-티오펜을 수득한다.

이 화합물 10g을 400ccm의 에틸아세테이트에 용해시키고 실온에서 2시간동안 암모니아개스를 도입시킨다. 침전된 염화암모늄을 흡인시키고 여액을 진공에서 증발시켜 구조식(XI)이 해당하는 아미노 아실아미노 화합물 7내지 8g을 수득한다. 이화합물 7g을 물분리기에서 한시간동안 80ccm의 톨루엔 및 25g의 실리카겔중에서 비등시킨다음 50내지 60°C까지 냉각시키고 여기에 50ccm의 메탄올을 첨가한다. 흡인세척후여액으로부터 목적하는 구조식(X)화합물 3내지 4g을 수득한다.

구조식(II)의 출발물질은 다음과 같이 제조된다.

구조식(XII)의 2-아미노-5-브로모-3-(오르토 클로로벤조일) 디오펜 0.2몰 벤 1ℓ 중에서 8시간 동안 78.4g (0.4몰)의 오르토에틸-클로로-아세테이트 [구조식(XIII)참조]와 함께 교반하면서 비등시킨후 약 4시간 지나서 0.01ml의 트리플루오로-아세트산을 첨가한다. 용매를 증발시키고 남아있는 오르토에스테르를 진공상태에서 제거한다.

조물질을 실온에서 6시간동안 1.5리터의 아세톤중에서 16내지 20g의 요드화나트륨과 함께 교반하고 이를 증발시킨후 잔사를 메틸렌클로라이드에서 처리한다. 메틸렌 클로라이드 용액을 빙수와 함께 몇번 진탕하고 황산마그네슘으로 탈수시킨다.

잔유물(구조식(XIV)의 생성물)을 무수디옥산 150ccm에 넣고 암모니아개스를 실온에서 1내지 2시간에 걸쳐 도입시킨후 용매를 진공에서 제거하고 잔유물을 메틸렌 클로라이드에 넣은 다음 빙수로 세척하고 황산마그네슘으로 탈수시킨후 증발시킨다. 잔유물이 상기의 표제화합물이며 이는 상술한 바와같이 티오화합물과 유사하게 반응하여 하이드라지노 유도체를 생성한다.

[실시예 2]

8-브로모-6-(0-클로로페닐)-1-사이클로헥실-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀

a) 3.7g의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온을 40ml의 디옥산에 용해시키고 4g의 사이클로헥산 카본산하이드라이드와 함께 30분간 환류시킨다. 용매를 증발시킨후 결정성 잔유물을 에테르로 처리하여 융점이 140℃ (분해)인 4.8g의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-2-사이클로헥실 카보닐하이드라이드-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀을 수득한다.

b) 4.8g의 하이드라이드 화합물을 물분리기에서 150ml의 톨루엔과 25g의 SiO₂와 함께 3시간동안 가열 비등시킨후 불용물을 흡인시키고, 실리카겔에서 메탄올을 사용하여 용리시켜 융점이 179내지 180℃인 상기의 표제화합물 1.6g(이론치의 35%)을 수득한다.

[실시예 3]

1-에톡시-8-브로모-6-(0-클로로페닐)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀

3.7g의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온, 60ml의 n-부탄올 및 1g의 하이드라진에틸카보네이트를 30분간 환류시킨후 냉각시켜 2g의 하이드라이드(융점 236℃)를 첨가시킨다. 결정체를 흡인시키고 100ml의 크실렌과 20g의 SiO₂와 함께 물 분리기에서 3시간동안 비등시킨후 다시 흡인시키고 메탄올을 사용하여 실리카겔에서 용리시켜 융점이 144내지 146℃인 상기 표제화합물 0.7g(이론치의 37%)을 수득한다.

[실시예 4]

8-브로모-6-(0-클로로페닐)-1-테트라하이드로푸라닐-(2)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀

a) 3.7g(0.01몰)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온[융점 214℃(분해)]을 50ml의 디옥산과 1.3g의 테트라하이드로푸란-2-카본산하이드라이드와 함께 2시간동안 환류시킨다.

지시된 반응조건하에서 중간생성물로 생성되는 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-2-테트라하이드로푸라닐-(2)-카보닐-하이드라이드-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀이 이미 폐환되어 상기의 표제 화합물로 생성되었음을 DC-조절을 통하여 알 수 있다. 용매를 증발시키고 잔유물을 SiO₂로 크로마토그래피 한다. 용리제로서는 2%의 메탄올을 함유하는 메틸렌클로라이드를 사용한다. 에탄올에서 재결정하여 3.1g(이론치의 66.2%)의 상기 표제화합물(융점 138내지 140℃)을 수득한다.

b) 3.7g(0.01몰)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온을 50ml의 테트라하이드로 푸란중에서 1.3g의 테트라하이드로푸란-2-카본산 하이드라이드와 함께 3시간동안 환류시켜 암홍색용액을 수득한다. 용매를 증발시킨후 잔유물을 소량의 에탄올로 결정화시킨다. 결정체를 흡인시키고 에테르로 세척하여 융점이 199내지 200℃인 2.8g(이론치의 59.7%)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-2-테트라하이드로푸라닐-(2)-카보닐하이드라이드-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀을 수득한다.

이 화합물을 물분리기에서 2시간동안 60ml의 크실렌중에서 20g의 실리카겔과 함께 가열한후 크실렌을 경사하여 버리고 상기의 표제 화합물을 실리카겔에서 끓는 에탄올로 수회에 걸쳐 추출한다. 용출물을 증발시키고 잔유물을 에탄올에서 재결정한다.

수율 : 2.0g=이론치의 74.7%

융점 : 140내지 142℃

출발화합물로 사용되는 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온은 독일특허출원 제2,410,030.9호의 실시예 1a)에 기술된 바와같이 기지의 가열시킴으로써 수득된다.

[실시예 5]

8-브로모-6-(0-클로로페닐)-1-테트라하이드로피라닐-(2)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀

3.7g(0.01몰)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온을 8ml의 피리딘 및 1.5g의 테트라하이드로피란-2-카본산하이드라이드와 함께 3시간동안 환류시킨다. 잠시후 용매를 증발시키고 잔유물을 냉에탄올로 분쇄하여 3.5g의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-2-테트라하이드로피라닐-(2)-카보닐하이드라이드-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀(융점 185℃)을 수득한다. 이 화합물을 60ml의 크실렌중에서 20g의 실리카겔과 함께 물분리기에서 2시간동안 가열한후 크실렌을 경사지게하여 버리고 끓는 메탄올을 사용하여 실리카겔에서 상기 표제화합물을 추출한다. 용출액을 증발시키고 잔유물을 에탄올에서 재결정하여 융점이 211내지 212℃인 상기의 표제 화합물 1.9g을 수득한다.

[실시예 6]

8-브로모-6-(0-클로로페닐)-1-(테트라하이드로피라닐)-(4)-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀

3.7g(0.01몰)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온을 50ml의 테트라하이드로푸란에 현탁시키고 0.5g의 50% 수소화나트륨 분산액과 부분적으로 혼합한후 (온도는 빙냉시켜 20내지 25℃로 유지시킨다), 15분후 1ml의 메틸요다이드를 첨가하고 40℃에서 30분간 교반한다. 용매를 증발시키고 잔유물을 메틸렌클로라이드에서 처리한후 무기염을 물로 세척해내고 용매를 증발시킨다음 불

순한 메틸 메르캅토 화합물을 수득한다.

3.2g의 상기의 메틸화합물을 50ml의 메탄올 중에서 1.2g의 테트라하이드로피라닐-4-카본산 하이드라지드와 함께 3시간동안 환류시키고 질소를 용액을 통해 도입한다. 그후 용매를 증발시키고 잔유물에 100ml의 크실렌 및 30g의 실리카겔을 첨가시킨다음 폐환반응을 종결시키기 위하여 물분리기에서 3시간동안 가열한다. 이어서 배지공정을 되풀이한다. 디옥산으로부터 재결정하여 이론치의 73%인 3.4g의 무색결정체를 수득한다.(용점 257내지 258℃).

[실시예 7]

8-브로모-6-(0-클로로페닐)-1-[N-메틸피페리딜-(3)]-4H-S-트리아졸로-[3,4c]-티에노-[2,3e]-1,4-디아제핀 및 이의 하이드로클로라이드

a) 37.1g(0.1몰)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀-2-티온을 300ml의 테트라하이드로푸란에 용해 및 현탁시키고 4시간동안 16g의 N-메틸피페리딜-3-카본산하이드라지드 (용점 83내지 85℃, 하이드라진과 상응하는 에스테르로부터 수득)와 함께 4시간동안 환류시킨다. 이때 질소를 용액을 통해 계속 주입시킨다. 증발후 잔유물을 메틸렌 클로라이드에 넣고 물로 세척한후 용매를 증발시키고 잔유물을 에테르로 결정화시켜 용점이 208내지 209℃(분해)인 42g(이론치의 86%)의 7-브로모-5-(0-클로로페닐)-2-[N-메틸-피페레딜(3)]-카보닐하이드라지노-3H-[2,3e]-티에노-1,4-디아제핀을 수득한다.

b) 이 화합물 42g을 1,400ml의 크실렌에 현탁시키고 100내지 120℃에서 교반하면서 100g의 실리카겔과 혼합한다. 한시간동안 물분리기에서 가열시킨후 반응혼합물을 냉각시키고 용매를 흡인시킨다음 따뜻한 메탄올을 사용하여 실리카겔로부터 상기의 표제화합물을 용출한다. 용점이 240내지 241℃인 16g의 무색결정체를 수득한다..

c) 10g의 염기를 20ml의 에탄올에 현탁시키고 20ml의 에탄올성 염산과 천천히 혼합하여 우선 용액을 만든후 하이드로클로라이드를 석출한다. 목탄의 도움으로 에탄올에서 재결정하여 용점이 257내지 258℃(분해)인 생성물을 얻는다.

더우기 다음 최종생성물이 상기 설명한 방법에 따라 수득된다.

실시예 번호	R ₁	R ₂	R ₃	용 점 °C	구조식(Ⅷ)의 하이드라 지드 용질 °C
8	Br	Cl		212-213	236(분해)
9	Br	Cl	Cl	161-162	—
10	Br	Cl		190-191	110(분해)
11	Br	Cl		192-193	오일
12	Cl	Cl	OCH ₃	160-162	—
13	Cl	Cl		188-189	177(분해)
14	C ₂ H ₅	Cl		128-129	203
15	H	H		178-180	오일
16	H	Cl	OCH ₃	184-185	—
17	C ₂ H ₅	Cl	OCH ₃	—	—
18	H	H	OCH ₃	167-168	—
19	Br	Cl		145-147	—
20	Br	Cl		190-191	212(분해)
21	Br	Cl		187-188	200(분해)
22	H	H		138-140 (1몰 CH ₃ OH)	—
23	Br	Br		242	—
24	C ₂ H ₅	Cl		174-175	197(분해)
25	Br	Cl		171-180	217-218 (분해)

26	Br	Cl		260—262	217(분해)
27	Br	Cl		251—253	196(분해)
28	Br	Cl		223—225	215—220 (분해)
29	Br	Cl		187—189	197—198 (분해)
30	Br	Cl		231—233	215—218 (분해)
31	Br	Cl		209—211	213(분해)
32	Br	Cl		260—261	204—206
33	H	Cl		98—100	155(분해)
34	C ₂ H ₅	Cl		120—122	165—168 (분해)
35	Br	Br	CH ₃	205—206	—
36	Br	F	CH ₃	210	—
37	Br	H	CH ₃	284	—
38	Br	Cl	H	216—218	—
39	Br	Cl	C ₆ H ₇	203—205	—
40	Br	Br		190—191	220(분해)
41	Br	Br		140—141	172(분해)
42	Br	Cl	CH ₃	211—213	—
43	Br	Cl	OCH ₃	198—200	—
44	Br	Cl	SCH ₃	158—160	—
45	Cl	Cl		191	—

표합식식예

1개의 제피정제는 다음과 같이 구성된다.

구조식(I)의 활성성분	1.0mg
락토즈	28.5mg
옥수수전분	19.0mg
젤라틴	1.0mg
마그네슘스테아레이트	0.5mg
50.0mg	

제법

락토즈, 전분 및 활성성분의 혼합물을 1mm메쉬의 스크린을 통하여 10% 젤라틴 수용액으로 과립화시키고 40℃에서 건조시킨후 스크린을 통하여 한번 더 마쇄시킨다. 이렇게 하여 수득된 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 압축시킨다. 수득된 핵을 설탕, 이산화탄, 활석, 아라비아고무등의 현탁액을 사용하여 통상의 방법으로 코팅한다. 완성된 제피정제를 밀납으로 광택을 낸다.

제피정제의 최종중량 : 100mg

b) 정제

구조식(I)의 활성성분	0.5mg
락토즈	50.0mg
옥수수전분	43.5mg
용성전분	5.0mg
마그네슘스테아레이트	1.0mg
100.0mg	

제법

활성성분과 마그네슘 스테아레이트를 용성전분의 수용액중에서 과립화하고 건조시킨후 락토즈 및 옥수수전분과 잘 혼합한다. 혼합물을 중량 100mg의 정제로 타정한다. 각각의 정제는 활성성분 0.5mg씩을 함유한다.

c) 좌약

1개의 좌약은 다음과 같이 구성된다.

구조식(Ⅰ)의 활성성분

5.0mg

좌약중량

1,695.0mg

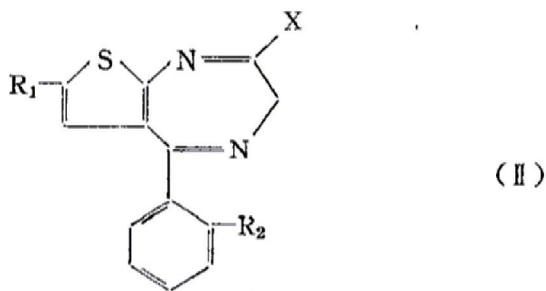
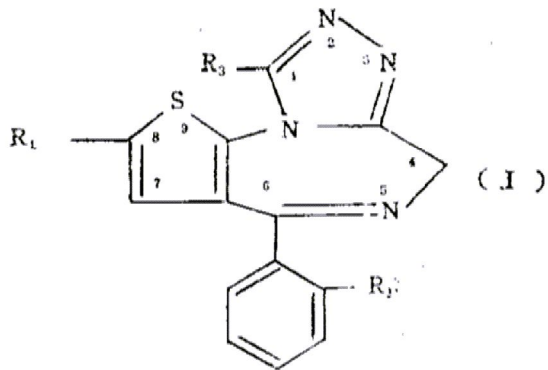
제법

곱게 분쇄한 기질을 침수식 균질화기를 사용하여 용융된 좌약에 넣어 교반한다음 40℃로 냉각한다. 35℃에서, 미리 냉각시킨 주형에 부어 넣는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(Ⅱ)화합물을 다음 구조식(Ⅲ) 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여 다음 구조식(Ⅰ) 화합물 및 생리적으로 무독한 이의 산부가염을 제조하는 방법.



상기 구조식에서

R₁은 수소, 염소 또는 브롬원자이거나 또는 1내지 4개의 탄소원자를 갖는 알킬기이고,

R₂는 수소, 불소, 염소 또는 브롬원자이거나 니트로 또는 트리플루오로메틸기 이고,

R₃는 1내지 3개의 탄소원자를 갖는 알콕시 또는 알킬메르캅토기, 3내지 6개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐기, 산소, 황 또는 질소원자를 함유하는 5 또는 6원자의 포화 또는 불포화고리(이때 질소를 함유하는 고리는 질소원자상에서 저급알킬기로 임의 치환될 수 있다)이고,

R₁이 브롬원자일 경우는 수소원자 또는 1내지 4개의 탄소원자를 갖는 알킬 또는 하이드록시알킬기일 수 있으며 X는 SH-, NH₂-, 저급알콕시 또는 알킬메르캅토기 또는 할로겐원자이다.