

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 277/36

(45) 공고일자 2005년03월08일
(11) 등록번호 10-0474202
(24) 등록일자 2005년02월22일

(21) 출원번호 10-2002-0024595
(22) 출원일자 2002년05월04일

(65) 공개번호 10-2003-0086373
(43) 공개일자 2003년11월10일

(73) 특허권자 강헌중
서울 서초구 잠원동 73 신반포2지구아파트 111-210

함정엽
서울특별시 관악구 봉천동 관악드림타운 123동 404호

(72) 발명자 강헌중
서울 서초구 잠원동 73 신반포2지구아파트 111-210

함정엽
서울특별시 관악구 봉천동 관악드림타운 123동 404호

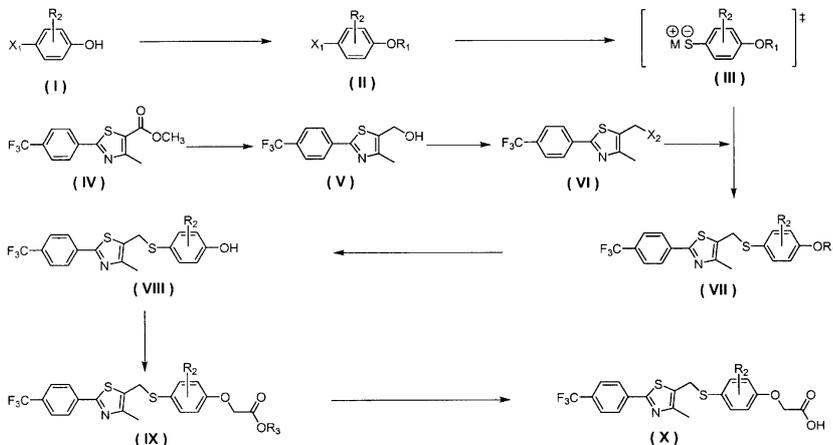
(74) 대리인 신용길

심사관 : 정진욱

(54) 티아졸 유도체의 제조방법 및 이를 제조하기 위한 중간체

요약

본 발명은 인간의 페록시솜 증식자 활성화 수용체 δ (peroxisome proliferator activated receptor δ: hPPAR δ) 형태에 활성을 갖는 일반식(X)으로 표시되는 2-{2-메틸-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸]설펜놀}아세트산을 하기 반응식에 따라 제조하는 방법을 제공한다.



[식중, R₁은 탄소수 1~4의 알킬기, 알킬 또는 아르알킬실릴 페놀 보호기를, R₂는 수소원자와 메틸기를, R₃는 탄소수 1~4의 알킬기를 갖는 카르복실산 보호기를, X₁은 할로젠 원자, 수소원자를, X₂는 할로젠 원자 및 전자 친화반응에 반응성이 좋은 이탈기를, M은 리튬 및 마그네슘 이온을 의미한다.]

또한, 본 발명은 상기 화합물(X)을 제조하기 위한 중간체인 상기 일반식(III) 및 (VII)을 제공한다.

명세서

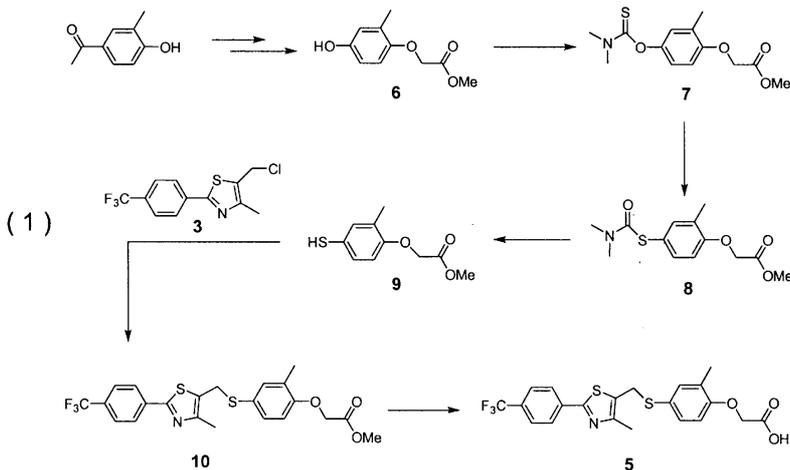
발명의 상세한 설명

발명의 목적

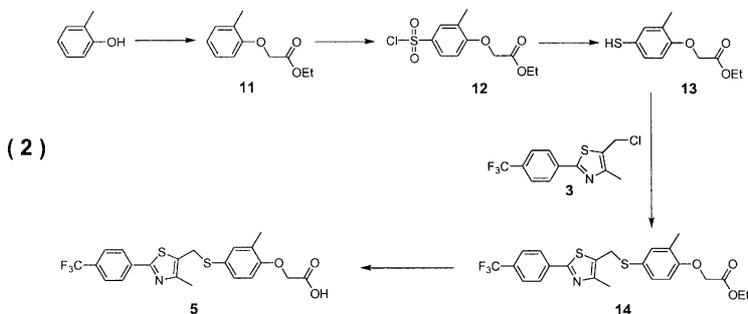
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 티아졸 유도체인 2-{2-메틸-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일)메틸]설펜옥시}아세트산(이하 “GW501516”이라 한다.)의 제조방법 및 이를 제조하기 위한 중간체에 관한 것이다. 더 상세히는, 본 발명은 인간의 페록시솜 증식자 활성화 수용체 δ (peroxisome proliferator activated receptor δ : hPPAR δ)를 활성화하는 GW501516의 제조방법 및 이를 제조하기 위한 상기 일반식(III) 및 (VII)으로 표시되는 화합물에 관한 것이다.

GW501516는 고혈압, 고콜레스테롤 등의 치료제, 이들 질환으로 인한 심질환의 치료제로서 알려져 있다(PCT 공개 공보 WO 01/00603 A1). 이 특허공보에서는 상기 물질 및 그의 제조방법을 개시하고 있다. 그의 방법은 하기 반응식에 나타난 바와 같이, (4-하이드록시-2-메틸펜옥시)-아세트산 메틸에스테르(1)와 디메틸티오카바모일 클로라이드를 이용한 3단계 반응을 거쳐 (4-메르캅토-2-메틸펜옥시)-아세트산 메틸에스테르(4)를 만들고 이를 5-클로로메틸-4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)티아졸(5)과 세습카보네이트에서 반응시켜 GW501516의 메틸에스테르 중간체(6)를 합성하고, 이어서 1*N*-수산화리튬을 이용한 에스테르 탈보호 반응으로 GW501516(7)을 합성함을 개시하고 있다.



또 다른 합성방법으로는 *o*-크래졸로부터 페놀을 아세트산 에틸에스테르로서 보호한 후, 염화술폰산과 반응시키고, 산 조건하에서 주석을 이용한 환원반응으로 (4-메르캅토-2-메틸펜옥시)-아세트산 에틸에스테르(10)를 합성한 후, 바로 5-클로로메틸-4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)티아졸(5)과 세습카보네이트에서 반응시켜 GW501516의 에틸에스테르 중간체(11)를 합성하였고 뒤이어 1*N*-수산화리튬을 이용한 에스테르 탈보호 반응으로 GW501516(7)을 합성하였다.



발명이 이루고자 하는 기술적 과제

상기 화합물은 그의 유효성이 우수함에도 불구하고, 그의 제조 방법이 만족스럽지 못하여 제조원가를 낮추지 못하는 결점을 내포하고 있다. 즉,

- 1) 제 1공정의 반응단계가 길어 제조 수율이 매우 낮다. 즉, 수율이 약 5%정도로 낮아 경제적으로 불리하다.

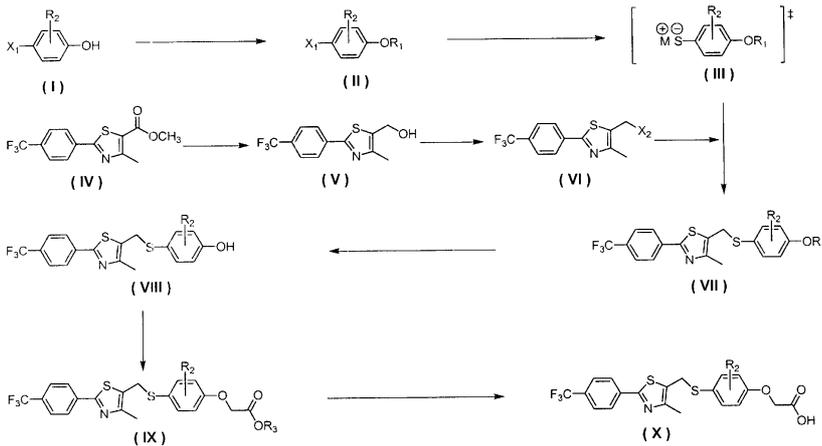
- 2) 제 1공정은 반응조건상에서 16시간 동안 가온환류를 두차례 실시해야된다.
- 3) 제 2공정중 사용되는 염화술폰산은 공기중에서 분해하여 독성의 염산을 쉽게 발생된다.
- 4) 제 1, 2공정 모두 5-클로로메틸-4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)티아졸(5)과 반응을 위한 별도의 공정이 필요하고, 여기에 무기염으로는 일반적이지 않은 세슈카보네이트를 사용하며, 반응시간도 길다.
- 5) 제 1, 2공정에서 행하여지는 메틸 또는 에틸에스테르의 가수분해 과정에서 1N-수산화리튬을 사용하는데 반응시간이 16시간으로 지나치게 길며, 수율도 60%로 낮다.
- 6) 제 1, 2공정에서 중간체로 얻어지는 메틸 또는 에틸 (4-메르캅토-2-메틸펜옥시)-아세테이트(4, 10)는 불안정한 화합물로서 쉽게 디설파이드 화합물을 형성하게되어 전체적인 반응 수율을 낮춘다.

그리하여 상기 화합물을 용이하고도 저렴하게 제조하는 방법의 출현이 요구되어 왔다.

본 발명의 목적은 생성된 불안정한 중간체를 분리 정제하는 과정을 거치지 않고 반응상에서 바로 이용함으로써 짧은 반응시간에 고수율로 상기 일반식(7)로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 실상에 감안하여, 본 발명자들은 예의 연구한 결과, 하기 반응식에 나타난 바와 같이, 일반식 (I)의 4-할로젠-2-메틸 페놀을 출발물질로 이용하여 페놀기를 염기성에 강한 보호기를 도입하고, 할로젠을 리튬이나 마그네슘 등의 금속과 치환 후, 황을 이용하면 일반식 (III)의 금속-티올류의 중간체가 형성되고, 이를 일반식 (VI)의 화합물과 분리정제 없이 연속하여 반응시키면 티오에테르 형태의 일반식 (VII)의 화합물이 얻어짐을 발견하고, 본 발명을 완성하게 되었다.



[식중, R₁은 탄소수 1~4의 알킬기, 알킬 또는 아르알킬실릴 페놀 보호기를, R₂는 수소원자 또는 메틸기를, R₃는 탄소수 1~4의 알킬기를 갖는 카르복실산 보호기를, X₁은 할로젠 원자 또는 수소원자를, X₂는 할로젠 원자 및 전자 친화반응에 반응성이 좋은 이탈기를, M은 리튬 또는 마그네슘 이온을 의미한다.]

즉, 본 발명은 일반식(I)과 페놀류 보호기를 염기 존재하에서 반응시켜 일반식(II)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 일반식(II)의 화합물로부터 일반식(III)을 합성하고, 분리 정제 없이 일반식(VI)의 화합물을 별도의 무기 또는 유기염을 사용하지 않고 반응시켜, 일반식(VII)의 화합물을 제조하는 방법을 특징으로 한다.

또한, 본 발명은 일반식(VII)의 화합물로부터 선택적 탈보호기 반응을 통해 일반식 (VIII)의 제조방법을 제공하는 것이다.

또한, 일반식(VIII)을 무기염 또는 유기염 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 일반식(IX)의 화합물 제조법을 제공하는 것이다.

또한, 일반식(IX)의 화합물을 선택적 탈보호기 반응을 통해 일반식(X)의 화합물 제조방법을 제공하는 것이다.

또한, 상기 반응식 중 일반식 (II), (III), (VII), (VIII)은 신규 화합물이다.

따라서, 본 발명은 이들을 제조 중간체로서 유용한 신규 화합물도 제공하는 것이다.

식중, R₁은 페놀 보호기로서, 탄소수 1~4의 메틸기, 에틸기, *tert*-부틸기 등의 저급알킬기, 알릴기 등의 알케닐기, *tert*-부틸아세테이트와 트리메틸실릴, *tert*-부틸디페닐실릴, 트리아소프로필실릴, *tert*-부틸디메틸실릴 등의 알킬 또는 아르알킬실릴 페놀 보호기 등을 들 수 있다. 이들 기중, 실릴화 보호기가 바람직하고, 특히 *tert*-부틸디메틸실릴기가 특히 바람직하다.

R₂는 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알킬기와 알킬옥시기, 알킬티오옥시기, 알킬아민, 불소원자, 염소원자 등을 의미한다. 각각의 치환체 위치는 페놀기를 기준으로 오르토-, 메타-의 위치이며, 치환기의 수는 1개 또는 2개를 의미한다. 이들 기중, 수소원자 또는 오르토-위치에 메틸기 1개가 치환된 화합물이 특히 바람직하다.

R₃는 카르복실산의 보호기를 의미한다. 탄소수 1~4의 알킬기란, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, *tert*-부틸기 등을 들 수 있다. 이들 기중, 메틸기, 에틸기, *tert*-부틸기가 바람직하다.

X₁은 할로겐원자 또는 수소원자를 의미한다. 할로겐 원자로서는, 불소원자, 염소원자, 브롬원자 및 요드원자 등을 들 수 있다. 이 중에서 특히 브롬원자와 요드원자가 바람직하다.

X₂는 이탈기를 의미한다. 이탈기로서는 통상 사용되는 것이 좋고, 구체적으로는 할로겐원자, 메탄술폰닐옥시기, 파라톨루엔술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 여기서 할로겐 원자로서는, 불소원자, 염소원자, 브롬원자 및 요드원자 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서는, X₂로서 할로겐원자가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 염소원자, 브롬원자, 요드원자이다.

본 발명의 제법에 있어서, 원료로서 사용되는 일반식(I)화합물은 공지의 화합물로서 용이하게 입수 가능한 것 또는 문헌을 따라 용이하게 제조 가능한 것이다.

이하에, 본 발명의 제조법에 대하여 상세하게 설명한다.

[공정 A] 일반식(II)로 표시되는 화합물의 제조

일반식(II)로 표시되는 화합물을 얻기 위하여서는 일반식(I)로 표시되는 화합물과 페놀 보호기로 통상 사용되고 있는 화합물을 염기 존재하에서 반응시키면 좋다.

이 공정에 있어서 사용되는 비프로톤성 극성용매로서는 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세토니트릴, 아세톤, 에틸아세테이트, 사염화탄소, 클로로포름, 디클로로메탄 등을 들 수 있다. 에테르류로서는, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 트리에틸렌글리콜디메틸에테르 등을 들 수 있다. 방향족 탄화수소로서는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등을 들 수 있다. 이 중에서도 사용되는 용매로서는, 비프로톤성 극성용매가 바람직하고, 더욱 바람직한 것은 *N,N*-디메틸포름아미드, 클로로포름, 디클로로메탄이다.

사용되는 염기로서는 피리딘, 트리에틸아민, 이미다졸, *N,N*-디메틸아미노피리딘 등의 아민류 염기를 들 수 있다. 이 중에서도 사용되는 염기로서는, 이미다졸, 피리딘, 트리에틸아민이 바람직하고, 더욱 바람직한 것은 이미다졸이다.

반응 온도는 사용되어지는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 통상 -10~40℃이고, 바람직하게는 0℃부터 실온(25℃)에서 반응을 행한다. 반응시간은 반응 온도와 사용하는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 통상 1시간에서 1일, 바람직하기로는 4시간 이하에서 반응을 수행한다.

[공정 B] 일반식(V)로 표시되는 화합물의 제조

일반식(V)로 표시되는 화합물은 일반식(IV)의 화합물로부터 에스테르를 환원제를 이용한 반응을 거쳐 얻는다.

에스테르의 환원반응에 사용되는 환원제로는 리튬알미늄하이드라이드, 디이소부틸알미늄하이드라이드(DIBAL-H) 등의 수소화알미늄 환원제, 소듐보로하이드라이드, 리튬보로하이드라이드 등의 수소화붕소 환원제, 백금촉매를 이용한 수소화환원 반응 등이 있다. 이 중에서도 수소화알미늄 환원제를 사용하는 반응이 적합하며, 그 중 가장 바람직한 것은 디이소부틸알미늄하이드라이드(DIBAL-H)이다.

이 공정에서 사용하는 무수 용매로는 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄 등을 들 수 있고, 더욱 바람직한 것은 디클로로메탄이다.

반응 온도는 사용되어지는 용매와 환원제에 따라 달라질 수 있으나, 통상은 -100~60℃이고, 바람직하게는 -78℃부터 실온(25℃)에서 반응을 행한다. 반응시간은 반응 온도와 사용하는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 통상 30분에서 6시간, 바람직하기로는 2시간 이하에서 반응을 수행한다.

[공정 C] 일반식(VI)로 표시되는 화합물의 제조

일반식(VI)로 표시되는 화합물은 일반식(V)의 화합물로부터 알코올기의 할로겐화반응 또는 메탄술폰닐옥시기, 파라톨루엔술폰닐옥시기를 도입하여 얻는다.

할로젠화반응과 메탄술폰닐옥시기, 파라톨루엔술폰닐옥시기에 사용되는 용매로서는 *N,N*-디메틸포름아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 사염화탄소, 클로로포름, 디클로로메탄, 피리딘 등의 용매를 사용한다. 이 중에서도 가장 바람직한 용매는, 할로젠화 반응에는 디클로로메탄이, 메탄술폰닐옥시기, 파라톨루엔술폰닐옥시기 반응에는 피리딘이다.

알코올의 할로젠화 반응은 할로겐의 종류에 따라 염소원자도입 반응은 트리페닐포스핀과 *N*-클로로숙신이미드, 트리페닐포스핀과 염소가스, 트리페닐포스핀과 사염화탄소, 포스포루스펜타클로라이드, 티오닐클로라이드, 토실클로라이드 등을 사용하여 제조하며, 불소원자는 트리페닐포스핀과 *N*-브로모숙신이미드, 트리페닐포스핀과 불소가스, 트리페닐포스핀과 사브롬화탄소, 포스포루스펜타브로마이드, 티오닐브로마이드 등을 사용하여 제조하며, 요드원자는 트리페닐포스핀과 *N*-요드숙신이미드, 트리페닐포스핀과 고체요드, 트리페닐포스핀과 사요드화탄소 등을 사용하여 제조하거나 일반식(VI)의 염소 또는 불소 화합물로부터 요드화나트륨을 아세톤에서 반응하여 할로젠-요드치환법을 사용하여 제조한다. 메탄술폰닐옥시기, 파라톨루엔술폰닐옥시기 도입은 피리딘 용매하에서 메실클로라이드 또는 토실클로라이드와 반응하여 제조한다. 일반식(VI)의 이탈기(X_2)로서 가장 바람직한 것은 염소원자와 불소원자이며, 이에 대한 제조법중 가장 바람직한 것은 트리페닐포스핀과 *N*-클로로숙신이미드, *N*-브로모숙신이미드를 사용한 제조방법이다.

이 공정에 있어서 반응 온도는 사용되어지는 방법 또는 용매에 따라 달라질 수 있으나 통상은 $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ 이고, 바람직하게는 10°C 에서 실온(25°C)에서 반응을 한다. 반응시간은 반응 온도와 사용하는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 통상 30분에서 1일, 바람직하기로는 2시간 이하에서 반응을 수행한다.

[공정 D] 일반식(VII)으로 표시되는 화합물의 제조

일반식(VII)으로 표시되는 화합물은 일반식(III)로부터 중간체(III)을 합성 후, 분리하지 않고 순차적 방법으로 일반식(VI)의 화합물과 반응시켜 얻는다.

이 공정에 있어서 사용되는 무수 용매로서는 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 헥산, 헵탄 등의 단일 용매와 두 가지 이상의 용매를 배합한 혼합용매를 사용한다. 이 중에서도 가장 바람직한 용매는 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르와 테트라히드로푸란의 혼합용매이다.

할로젠-금속 치환반응에 사용되어지는 금속 시약으로는 리튬금속, 마그네슘금속을 사용하고, 또는 유기금속시약인 *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬 등을 들 수 있다. 이 중에서도 유기금속시약이 바람직하고, 더욱 바람직하기로는 *n*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬이다.

반응 온도는 사용되어지는 용매에 따라 달라질 수 있으나 통상은 $-100\sim 25^{\circ}\text{C}$ 이고, 바람직하게는 할로젠-금속 치환반응, 황 도입반응은 -75°C 에서 실시하고, 일반식(VI)와 반응은 실온(25°C)에서 반응을 행한다. 반응시간은 반응 온도와 사용하는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 통상 30분에서 1일, 바람직하기로는 1시간 이하에서 반응을 수행한다.

[공정 E] 일반식(VIII)으로 표시되는 화합물의 제조

일반식(VIII)의 화합물은 일반식(VII)의 화합물에서 페놀 보호기의 제거반응으로서 얻어진다.

이 공정에 있어서 사용되는 극성용매로서는 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세토니트릴, 아세톤, 에틸아세테이트, 사염화탄소, 클로로포름, 디클로로메탄 등을 들 수 있다. 에테르류로서는, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜 디메틸에테르 등을 들 수 있다. 알코올류로서는 메탄올, 에탄올 등을 들 수 있다. 방향족 탄화수소로서는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등을 들 수 있다. 이 중에서도 사용되는 용매로서는 극성용매가 좋으며, 가장 바람직한 것은 테트라히드로푸란이다.

페놀기의 탈보호기 방법으로는 메틸, 에틸, *tert*-부틸, 벤질, 알릴에테르 보호기의 경우, 트라이메틸실릴요드, 에탄티오알코올나트륨염, 리튬요드, 알미늄할로젠화물, 붕소할로젠화물 등의 루이스산류 등이 있고, 트리메틸실릴, *tert*-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴, *tert*-부틸디메틸실릴 등의 실릴화보호기는 테트라부틸암모늄불소, 할로젠산(불소산, 염산, 브롬산, 요드산), 불소화칼륨 등의 불소화물 등을 사용한다. 이 중에서도 사용되는 탈보호기 반응의 방법으로는 불소화물이 바람직하고, 더욱 바람직하기로는 테트라부틸암모늄불소를 사용하는 것이다.

반응온도는 사용하는 용매의 끓는점까지면 특히 제한은 없으나, 부반응을 억제하기 위하여 비교적 저온에서 반응하는 것이 바람직하고, 통상은 0°C 내지 실온에서 반응을 행한다. 반응시간은 반응온도에 따라서 달라지지만, 통상 30분에서 1일, 바람직하게는 2시간 이내에서 반응을 행한다.

[공정 F] 일반식(IX)로 표시되는 화합물의 제조

일반식(IX)로 표시되는 화합물을 얻기 위하여서는 일반식(VIII)로 표시되는 화합물과 페놀에 할로젠아세트산 알킬에스테르를 염기 존재하에서 반응시키면 좋다.

할로젠아세트산 알킬에스테르류는 공지의 화합물로서 용이하게 입수 가능한 것이며, 할로젠은 염소원자, 불소원자, 요드원자 등이다. 사용되어진 할로젠아세트산 알킬에스테르류 중에 가장 바람직한 것은 브로모아세트산 에틸에스테르이다.

이 공정에 있어서 사용되는 용매로서는 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰시드, 아세토니트릴, 아세톤 등의 수용성 용매들이다. 이중에서도 사용되는 용매로서 가장 바람직한 것은 아세톤이다.

사용되는 염기로서는, 반응에 악영향을 주지 않는 것이면 약염기어도, 강염기어도 특히 제한은 없고, 수소화나트륨, 수소화리튬 등의 알칼리금속 수소화물, 수소화칼륨 등의 알칼리토류금속 수소화물, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리금속 수산화물 등의 강염기, 탄산리튬, 탄산칼륨, 탄산수소화칼륨 등의 알칼리금속 탄산염을 들 수 있다. 사용되어지는 염기로서는 알칼리금속 수소화물 또는 알칼리토류금속 수소화물 또는 알칼리금속 탄산염이 바람직하고 더욱 바람직한 것은 탄산칼륨이다.

반응온도는 사용하는 용매의 끓는점까지면 특히 제한은 없으나, 부반응을 억제하기 위하여 비교적 저온에서 반응하는 것이 바람직하고, 통상은 0℃ 내지 실온에서 반응을 행한다. 반응시간은 반응온도에 따라서 달라지지만, 통상 30분에서 1일, 바람직하게는 3시간 내지 12시간에서 반응을 행한다.

[공정 G] 일반식(X)로 표시되는 화합물의 제조

일반식(X)로 표시되는 화합물을 일반식(IX)의 화합물로부터 수용성 무기염과 알코올용매에서 카르복시산 에스테르의 가수분해를 통하여 제조하는 방법이다.

이 공정에 있어서 사용되는 용매는 메탄올, 에탄올을 사용하고, 물과 혼합하여 수용성 유기혼합용매를 이용한다.

사용되어지는 염기로서는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리금속 수산화물을 0.1~6*N* 정도의 수용액을 만들어 사용한다. 그 중에서도 사용되는 염기성 용매로서 가장 바람직한 것은 1~3*N*-수산화나트륨 용액이다.

반응온도는 부반응을 억제하기 위하여 비교적 저온에서 반응하는 것이 바람직하고, 통상은 0℃ 내지 실온에서 반응을 행한다. 반응시간은 반응온도에 따라서 달라지지만, 통상 10분에서 3시간, 바람직하게는 30분 내지 1시간에서 반응을 행한다.

이렇게 하여 얻어진 일반식(X)의 화합물은 인간의 PPAR δ 형 단백질에 활성을 갖는 리간드로서 중요한 물질이다.

(실시예)

이하, 실시예를 들어 본 발명의 방법을 구체적으로 설명한다. 그러나, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1 4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-티아졸-5-카복실산 메틸에스테르의 제조

4-트리플루오로메틸 티오벤즈아미드 2.05 g (10.0 mmol)을 테트라히드로푸란 35 ml에 실온에서 녹인 후 2-클로로-3-옥소-뷰트릭산 메틸에스테르 1.22 ml(10.0 mmol, 1.0 당량)를 20분간 천천히 부가한다. 완전히 부가된 뒤 실온에서 30분간 더 교반하고 반응물의 온도를 75~80℃로 12시간 가온 환류시킨다. 반응완결 후 실온으로 온도를 내리고 50% 수산화나트륨 수용액을 20 ml 부가하여 20분간 교반한다. 에틸아세테이트와 소금수용액을 이용하여 유기층으로 결과물을 추출하고 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 여과 후 용액을 감압 증류하여 표제화합물 2.88 g (수율: 95.6%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.01(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.73(s, 3H)

실시예 2 [4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-메탄올의 제조

질소 조건하에서 실시예 1로부터 얻은 4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-티아졸-5-카르복산 메틸에스테르 2.00 g (6.64 mmol)을 무수 디클로로메탄 100 ml에 완전히 녹인 뒤, 반응물을 -78℃로 충분히 냉각시킨다. 디이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL-H) 16.6 ml (1.0 *M*-헥산 용액, 2.5 당량)를 30분에 걸쳐 천천히 부가한다. 30분을 이 온도에서 반응 후 -10℃로 온도를 올려 30분간 더 반응을 한다. 반응 완결 후 과량의 디이소부틸알루미늄하이드라이드를 에틸아세테이트로 반응 종결시키고 10% 황산과 에틸아세테이트로 추출하여 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 짧은 실리카겔 컬럼을 이용한 여과 후 용매를 감압 증류하여 표제화합물 1.75 g (수율: 96.4%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.94(d, 2H, $J=8.1$), 7.63(d, 2H, $J=8.2$), 4.80(s, 2H), 2.93(bs, 1H), 2.41(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 151.0, 137.0, 133.1, 132.0(q), 126.8, 126.3(m), 122.5, 57.1, 15.4

실시예 3 5-브로모메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

실시예 2에서 얻은 [4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-메탄올 1.5 g (5.50 mmol)을 무수 디클로로메탄 30 ml에 녹인 후 트리페닐포스핀(TPP) 1.57 g (6.00 mmol, 1.1 당량)을 가하여 완전히 녹인다. 실온에서 사브롬화탄소 2.00 g (6.00 mmol, 1.1 당량)를 천천히 가한다. 1시간 더 교반 뒤, 용매를 감압 증류하여 제거하

고, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 용매로 트리페닐포스피노옥사이드를 침전시키고, 여과 후 감압 증류하여 표제화합물 1.72 g (수율 : 93 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.00(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.67(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.72(s, 2H), 2.47(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ : 165.0, 153.8, 136.9, 132.4, 129.7(q), 127.0, 126.3(m), 122.5, 23.8, 15.5

실시예 4 5-브로모메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

실시예 2에서 얻은 [4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-메탄올 1.0 g (3.66 mmol)을 무수 디클로로메탄 30 ml에 녹인 후 트리페닐포스핀(TPP) 1.06 g (4.03 mmol, 1.1 당량)을 가하여 완전히 녹인다. 실온에서 *N*-브로모숙신이미드 717 mg (4.03 mmol, 1.1 당량)를 천천히 가한다. 1시간 더 교반하고 용매를 감압 증류하여 제거하고, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 용매로 트리페닐포스피노옥사이드를 침전시키고, 여과 후 감압 증류하여 표제화합물 1.11 g (수율 : 90.5 %)을 얻었다.

실시예 5 5-클로로메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

실시예 2에서 얻은 [4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-메탄올 500 mg (1.83 mmol)을 사염화탄소 35 ml에 녹인 후 트리페닐포스핀(TPP) 630 mg (2.38 mmol, 1.3 당량)을 부가 후 가온 환류를 10시간 실시한다. 반응이 종결된 뒤 실온으로 온도를 내리고, 헥산 20 ml를 가하여 트리페닐포스피노옥사이드를 침전시킨다. 여과 후 감압 증류하여 표제화합물 837 mg (수율 : 78.4 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.01(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68(d, 2H, $J=8.2\text{MHz}$), 4.79(s, 2H), 2.51(s, 3H)

실시예 6 5-클로로메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

실시예 2에서 얻은 [4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-메탄올 1.0 g (3.66 mmol)을 무수 디클로로메탄 25 ml에 녹인 후, 트리페닐포스핀(TPP) 1.15 g (4.39 mmol, 1.2 당량)을 가하여 완전히 녹인다. 실온에서 *N*-클로로숙신이미드 586 mg (4.39 mmol, 1.2 당량)를 천천히 가한다. 2시간 더 교반하고 용매를 감압 증류하여 제거하고, 헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1 용매로 트리페닐포스피노옥사이드를 침전시키고, 여과 후 감압 증류하여 표제화합물 1.05 g (수율 : 98.5 %)을 얻었다.

실시예 7 4-요드-2-메틸-펜옥시-*tert*-부틸디메틸 실란의 제조

4-요드-2-메틸페놀 1.5 g (6.41 mmol)을 디메틸포름아미드에 녹이고, 이미다졸 0.87 g (12.82 mmol, 2.0 당량)을 부가하여 완전히 녹인다. *tert*-부틸디메틸실릴클로라이드 1.06 g (7.05 mmol, 1.1 당량)을 천천히 가하고 실온에서 4시간 교반 시킨다. 반응 완결 후 염화암모늄 수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고, 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 짧은 실리카겔 컬럼을 이용한 여과 후 용매를 감압 증류하여 표제화합물 2.18 g (수율 : 97.5%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.47(d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 7.35(dd, 1H, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 6.54(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 2.18(s, 3H), 1.03(s, 9H), 0.22(s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ : 154.3, 139.9, 135.9, 132.3, 121.1, 83.9, 26.2, 18.7, 17.0, -3.8

실시예 8 4-요드-2-메틸-펜옥시-아세트산 에틸에스테르의 제조

실온에서 4-요드-2-메틸페놀 300 mg (1.29 mmol)을 아세트산 25 ml에 녹이고, 탄산칼륨 267 mg (1.94 mmol, 1.5 당량)을 부가하고 강렬히 교반한다. 브로모아세트산에틸에스테르 156 μl (1.41 mmol, 1.5 당량)을 천천히 가하고 실온에서 4시간 교반 시킨다. 반응 완결 후 염화암모늄 수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고, 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 짧은 실리카겔 컬럼을 이용한 여과 후 용매를 감압 증류하여 표제화합물 426 mg (수율 : 98.5 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.45(d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 7.39(dd, 1H, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$), 6.46(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 2.18(s, 3H), 4.59(s, 2H), 4.24(q, 2H, $J=14.3, 7.1\text{Hz}$), 2.24(s, 3H), 1.28(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 156.3, 139.7, 135.7, 130.4, 113.6, 84.2, 65.9, 61.1, 16.2, 14.4

실시예 9 4-브로모-펜옥시-*tert*-부틸디메틸 실란의 제조

4-브로모페놀 500 mg (2.90 mmol)을 디메틸포름아미드에 녹이고 이미다졸 409 mg (6.0 mmol, 2.00 당량)을 부가하여 완전히 녹인다. *tert*-부틸디메틸실릴클로라이드 436 mg (2.90 mmol, 1.0 당량)을 천천히 가하고 실온에서 4시간 교반 시킨다. 반응 완결 후 염화암모늄 수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고, 마그네슘설피드로 수

분을 제거한다. 짧은 실리카겔 컬럼을 이용한 여과 후 용매를 감압 증류하여 표제화합물 815 mg (수율 : 97.8%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.32(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.72(d, 2H, $J=10.0\text{Hz}$), 0.98(s, 9H), 0.18(s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ : 155.3, 132.7, 122.3, 114.0, 26.0, 18.6,

-4.1

실시예 10 5-[4-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-3-메틸-페닐설파닐메틸]-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

질소 조건하에서 실시예 7에서 얻은 4-요드-2-메틸-펜옥시-*tert*-부틸디메틸 실란 500 mg (1.44 mmol)과 무수 테트라히드로푸란 40 ml를 넣어 잘 녹이고, 이를 -78°C 로 냉각시킨다. *tert*-부틸리튬 847 μl (1.7 M-헥산용액, 1.0 당량)를 1분간 천천히 부가한다. 10분간 더 교반 후 같은 온도에서 고체 황(S_8) 46 mg (1.44 mmol, 1.0 당량.)를 한번에 부가한다. 10분간 혼합물을 교반시켜 황이 완전히 녹은 뒤 실시예 3에서 얻은 고체상태의 5-브로모메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸 484 mg (1.44 mmol, 1.0 당량)를 한번에 부가한다. 전체 혼합 반응물을 실온까지 서서히 온도를 올리면서 1시간 반응시킨 뒤 염화암모늄 수용액으로 반응을 종결시키고 에틸아세테이트와 소금 수용액을 사용하여 유기용매를 추출 뒤, 마그네슘설피드로 유기층의 수분을 제거한다. 여과 후 용매를 감압 증류하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 511 mg (수율 : 69 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.97(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.17(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.07(dd, 1H, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 6.67(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 4.10(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.00(s, 9H), 0.20(s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ : 163.4, 154.9, 151.8, 136.8, 132.6, 130.4, 129.6(q), 126.8, 126.2(m), 125.2, 119.6, 33.0, 26.1, 18.7, 17.1, 15.2, -3.9

실시예 11 5-[4-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-3-메틸-페닐설파닐메틸]-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

질소 조건하에서 실시예 7에서 얻은 4-요드-2-메틸-펜옥시-*tert*-부틸디메틸 실란 500 mg (1.44 mmol)과 무수 테트라히드로푸란 20 ml와 디에틸에테르 20 ml를 넣어 잘 녹이고, 이를 -78°C 로 냉각시킨다. *n*-부틸리튬 900 μl (1.6 M-헥산용액, 1.0 당량)를 1분간 천천히 부가한다. 10분간 더 교반 후 같은 온도에서 고체 황(S_8) 46 mg (1.44 mmol, 1.0 당량.)를 한번에 부가한다. 10분간 혼합물을 교반시켜 황이 완전히 녹은 뒤 실시예 6에서 얻은 고체상태의 5-클로로메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸 414 mg (1.44 mmol, 1.0 당량)를 한번에 부가한다. 전체 혼합 반응물을 실온까지 서서히 온도를 올리면서 1시간 반응시킨 뒤 염화암모늄 수용액으로 반응을 종결시키고 에틸아세테이트와 소금 수용액을 사용하여 유기용매를 추출 뒤, 마그네슘설피드로 유기층의 수분을 제거한다. 여과 후 용매를 감압 증류하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 551 mg (수율 : 75.1 %)을 얻었다.

실시예 12 5-[4-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-페닐설파닐메틸]-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸의 제조

질소 조건하에서 실시예 9에서 얻은 4-브로모펜옥시-*tert*-부틸디메틸 실란 500 mg (1.74 mmol)과 무수 테트라히드로푸란 40 ml를 넣어 잘 녹이고 이를 -78°C 로 냉각시킨다. *n*-부틸리튬 1.09 ml (1.6 M-헥산용액, 1.0 당량)를 1분간 천천히 부가한다. 10분간 더 교반 후 같은 온도에서 고체 황(S_8) 55.7 mg (1.74 mmol, 1.0 당량.)를 한번에 부가한다. 10분간 혼합물을 교반시켜 황이 완전히 녹은 뒤 실시예 6에서 얻은 고체상태의 5-클로로메틸-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸 420 mg (1.74 mmol, 1.0 당량)를 한번에 부가한다. 전체 혼합 반응물을 실온까지 서서히 온도를 올리면서 1시간 반응시킨 뒤 염화암모늄 수용액으로 반응을 종결시키고 에틸아세테이트와 소금 수용액을 사용하여 유기용매를 추출 뒤, 마그네슘설피드로 유기층의 수분을 제거한다. 여과 후 용매를 감압 증류하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 730 mg (수율 : 84.6 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.97(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.07(d, 2H, $J=10.0\text{Hz}$), 4.08(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.17(s, 3H), 0.97(s, 9H), 0.17(s, 6H)

실시예 13 2-메틸-4-[4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸-5-일메틸설파닐]-페놀의 제조

실시예 10에서 얻은 5-[4-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)-3-메틸-페닐설파닐메틸]-4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸 500 mg (0.98 mmol)을 테트라히드로푸란 35 ml에 완전히 녹인다. 실온에서 *tetra*-부틸암모늄 플로라이드(TBAF) 2.45 ml (1M-테트라히드로푸란 용액, 2.5 당량)를 천천히 부가한다. 30분간 반응 후 염화암모늄 수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고 유기층을 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 여과 후 용매를 감압 증류하고 잔사를 실리카겔컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 367 mg (수율 : 94.6 %)을 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃)δ: 7.96(d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.64(d, 2H, *J*=8.3Hz), 7.20(d, 1H, *J*=1.8Hz), 6.97(dd, 1H, *J*=8.2, 2.2Hz), 6.59(d, 1H, *J*=8.2Hz), 4.06(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.09(s, 3H)

¹³C-NMR (75.5MHz, CDCl₃)δ : 163.9, 155.5, 151.7, 137.4, 133.5, 132.0, 131.7, 131.6, 126.8, 126.3(m), 125.8, 123.8, 115.7, 33.2, 16.2, 14.8

실시예 14 {2-메틸-4-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일설파닐]-펜옥시} 아세트산 에틸에스테르의 제조

실시예 13에서 얻은 2-메틸-4-[4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸-5-일메틸설파닐]-페놀 500 mg (1.25 mmol)과 무수 테트라히드로푸란 20 ml에 녹이고, 수소화나트륨 37.5 mg (1.56 mmol, 1.25 당량)을 -10°C에서 잘 섞는다. 브로모아세트산에틸에스테르 210 μl (1.90 mmol, 1.5 당량)를 부가하고 2시간 강력히 교반하여 준다. 반응 종결 후 소금 수용액과 에틸아세테이트를 사용하여 추출하고 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 여과 후 용매를 감압 증류하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 460 mg (수율 : 76.8 %)을 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃)δ : 7.97(d, 2H, *J*=8.1Hz), 7.66(d, 2H, *J*=8.3Hz), 7.21(d, 1H, *J*=1.7Hz), 7.12(dd, 1H, *J*=8.4, 2.3Hz), 6.60(d, 1H, *J*=8.4Hz), 4.62(s, 2H), 4.24(q, 2H, *J*=14.3, 7.1Hz), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.28(t, 3H, *J*=7.1Hz)

¹³C-NMR (75.5MHz, CDCl₃)δ : 169.1, 156.8, 151.8, 136.5, 132.5, 131.1, 128.8, 126.8, 126.2(m), 125.7, 112.0, 66.0, 61.8, 32.9, 16.5, 15.2, 14.5

실시예 15 {2-메틸-4-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일설파닐]-펜옥시} 아세트산 에틸에스테르의 제조

실시예 13에서 얻은 2-메틸-4-[4-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸)페닐]-티아졸-5-일메틸설파닐]-페놀 1 g (2.50 mmol)과 아세톤 50 ml, 탄산칼륨 800 mg (5.80 mmol, 2.3 당량)을 실온에서 잘 섞는다. 브로모아세트산에틸에스테르 420 μl (3.80 mmol, 1.5 당량)를 부가하고 4시간 강력히 교반하여 준다. 반응 종결 후 소금 수용액과 에틸아세테이트를 사용하여 추출하고 마그네슘설피드로 수분을 제거한다. 여과 후 용매를 감압 증류하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 1.18 g (수율 : 98.5 %)을 얻었다.

실시예 16 2-{2-메틸-4-[[4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}메틸]설파닐}펜옥시} 아세트산의 제조

실시예 15에서 얻은 {2-메틸-4-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일설파닐]-펜옥시}아세트산 에틸에스테르 500 mg (1.05 mmol)과 에탄올 50 ml를 잘 섞은 후 3*N*-수산화나트륨 수용액 3.5 ml를 부가한다. 실온에서 30분 교반 후 반응이 종결되면 2*N*-HCl로 pH를 2.0으로 맞춘다. 에탄올을 감압 증류하여 80 %정도 제거하고 소금 수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 추출한 뒤 여과 후 용매를 감압 증류하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 471 mg (수율 : 98.8 %)을 얻었다.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)δ: ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.95(d, 2H, *J*=8.1Hz), 7.65(d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.21(d, 1H, *J*=1.6Hz), 7.09(dd, 1H, *J*=8.4, 2.1Hz), 6.59(d, 1H, *J*=8.4Hz), 4.64(s, 2H), 4.09(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.13(s, 3H)

¹³C-NMR (150.9MHz, CD₃OD)δ : 172.7, 164.8, 158.2, 152.6, 138.2, 137.5, 133.8, 133.3, 132.5(q), 129.4, 127.8, 127.2(m), 126.2, 112.9, 66.3, 32.9, 16.4, 14.8

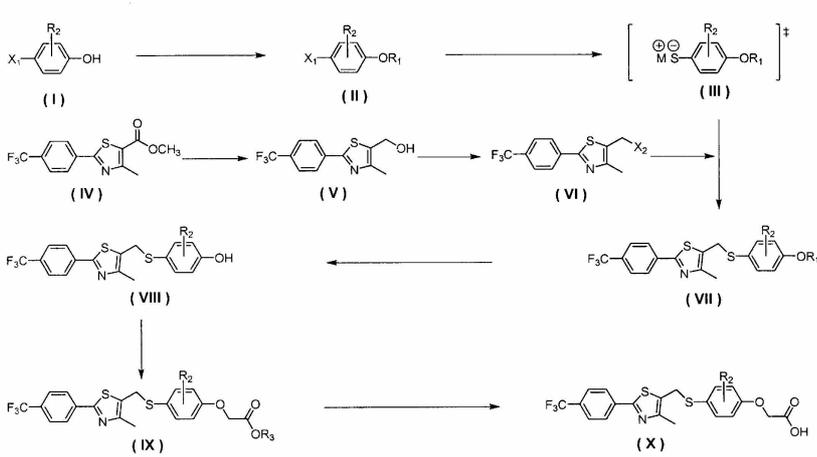
발명의 효과

상술한 바와 같이, 본 발명의 방법에 의하면, 상기 일반식(7)의 티아졸 유도체를 간단하고도 높은 수율로 제조할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식(III)의 화합물을 하기 일반식(VI)의 화합물과 반응시켜 하기 일반식(VII)의 화합물을 얻은 후, 생성된 화합물(VII)의 보호기를 제거하여 하기 일반식(VIII)의 화합물을 제조하고, 다시 할로젠아세트산 알킬에스테르와 반응시켜 하기 일반식(IX)를 제조한 후, 이를 가수분해시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(X)으로 표시되는 2-{2-메틸-4-[[4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}메틸]설파닐}펜옥시}아세트산의 제조방법.



[식중, R₁은 탄소수 1~4의 알킬기, 알킬 또는 아르알킬실릴 페놀 보호기를, R₂는 수소원자와 메틸기를, R₃는 탄소수 1~4의 알킬기를 갖는 카르복실산 보호기를, X₁은 할로겐 원자, 수소원자를, X₂는 할로겐 원자 및 전자 친화반응에 반응성이 좋은 이탈기를, M은 리튬 및 마그네슘이온을 의미한다.]

청구항 2.
삭제

청구항 3.

제 1항의 2-(2-메틸-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}메틸]설펜아닐]펜옥시)아세트산을 제조하기 위한 청구항 1 기재의 일반식(VII)의 티아졸 유도체.