(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월22일
(11) 등록번호 10-1319675
(24) 등록일자 2013년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/12 (2006.01) *C07D 409/10* (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7007117
(22) 출원일자(국제) 2009년09월03일
심사청구일자 2011년03월28일
(85) 번역문제출일자 2011년03월28일
(65) 공개번호 10-2011-0058857
(43) 공개일자 2011년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/055805
(87) 국제공개번호 WO 2010/036497
국제공개일자 2010년04월01일
(30) 우선권주장
61/100,983 2008년09월29일 미국(US)
61/118,759 2008년12월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US05484795 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
닷지, 제프리, 앨런
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니
리차드슨, 티모시, 이보
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

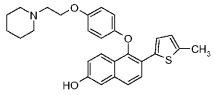
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **골관절염의 치료를 위한 선택적 에스트로겐 수용체 조절자**

(57) 요 약

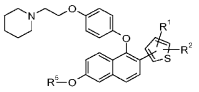
본 발명은 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

<화학식 A>



또한 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

<화학식 I>


.

(72) 발명자

클라크, 크리스찬, 알렉산더

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

존스, 스캇, 앨런

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

힝클린, 로날드, 제이

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니 내

험멜, 콘라드, 윌슨

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니 내

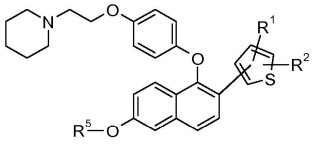
루이스, 조지, 설

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1은 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-(C_1-C_3$ 알킬)OH, $-OCH_3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$, $-CF_3$ 및 $-S(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

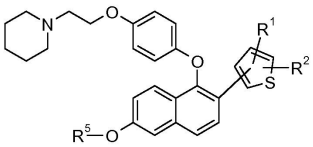
R^3은 OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ 알킬), CH_3, $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4는 $-C_1-C_4$ 알킬, $-N(CH_3)_2$ 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1이 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-(C_1-C_3$ 알킬)OH, $-OCH_3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$ 및 $-S(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2가 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3이 OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ 알킬), CH_3, $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4가 $-C_1-C_4$ 알킬, $-N(CH_3)_2$ 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5가 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

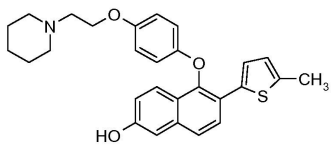
청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 H, C_1-C_4 알킬, F, Cl, CF_3, -CN, $-C(O)R^3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$ 및 $-SCH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1이 $-CH_3$인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식  의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서, 염이 히드로클로라이드인 화합물.

청구항 7

제약상 허용되는 담체 및 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드를 포함하는, 골관절염을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 골관절염 ("OA")을 치료하기 위한 대부분의 시판중인 치료제는 염증을 감소시키고 OA와 관련된 통증을 완화시키는 것과 관련이 있다. 승인된 OA 치료법은 침습성이며, 장기간 사용시 효능이 떨어지며, 모든 환자를 치료하는데 적절하지 않을 수 있다. OA 환자에 대한 새로운 치료 옵션이 요망된다.

배 경 기 술

[0002] 에스트로겐 및 다양한 선택적 에스트로겐 수용체 조절자 (SERM)에 대한 전임상 연구는 OA 관절 질환 모델에서 질환-억제 활성을 보고하였다. 많은 SERM 분자가 당업자에게 공지되어 있다. 공지된 많은 SERM이 골에서 에스트로겐 효능제 활성을 갖는 것으로 확인되었지만; 현재 어떤 SERM도 OA 치료용으로 승인받은바 없다. 다양한 조직에 대한 SERM 분자의 선택적 효능제 활성 또는 길항제 활성은 SERM의 안전성 및 효능 프로파일을 바꿀 수 있다. 예를 들어, 자궁에서 효능제 활성을 갖는 SERM 분자는 바람직하지 않은 질 출혈과 관련이 있을 수 있다. SERM 분자는 예를 들어 골, 유방 및/또는 자궁에서 선택적인 효능제 활성 및/또는 길항제 활성을 가질 수 있다. 본 출원인들은 골에서는 SERM 효능제 활성을 갖지만, 자궁에서는 강력한 길항제 활성을 제공하는 SERM 화합물이 OA를 치료하기 위해 사용하는데 특히 바람직할 수 있다고 생각한다. 허용되는 안전성 프로파일을 제공하면서 OA 징후 또는 증상에 대한 유익한 효과를 갖는 SERM 화합물이 특히 유용한 부가적인 치료 옵션일 것이다.

[0003] [2-(2-티에닐)-6-히드록시벤조티엔-3-일][4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]메타논 구조를 갖는 SERM 화합물들이 미국 특허 제5,728,724 ("724 특허")에 개시되어 있다. 이들 화합물은 골다공증, 폐경후 증후군, 자궁내막증 및 그 밖의 SERM 활성과 관련된 다양한 상태의 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다. 그러나, 상기 특허는 이들 SERM 화합물이 OA 치료에 유용할 것이라고 교지하고 있지 않다. 또한, 724 특허의 SERM 분자는 본 발명의 화합물과 구조적으로 구분된다. 724 특허와 대조적으로, 본 발명은 나프탈렌 기초 골격에 부착된 옥시 링커를 갖는 화합물을 필요로 한다.

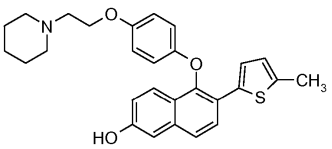
발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 강력한 신규한 SERM 화합물을 제공한다. 추가로, SERM 분자는 자궁에서 선택적인 에스트로겐 길항작용을 제공하는 한편, OA 치료에 사용하기 위한 특히 바람직한 약리학적 프로파일을 제공한다. 또한, 이러한 선택적인 SERM은 OA 치료에 사용하기 위한 바람직한 안전성 프로파일을 제공할 수 있다.

과제의 해결 수단

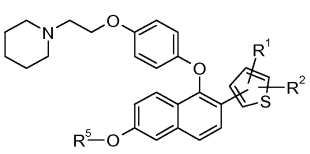
[0005] 본 발명은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

[0006] 

.

[0007] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0008] <화학식 I>

[0009] 

[0010] 상기 식에서,

[0011] R^1은 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-(C_1-C_3$ 알킬)OH, $-OCH_3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$, $-CF_3$ 및 $-S(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012] R^2는 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

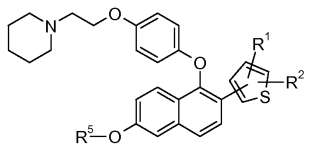
[0013] R^3은 OH, $-OCH_3$, $-NH(C_0-C_2$ 알킬), CH_3, $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014] R^4는 $-C_1-C_4$ 알킬, $-N(CH_3)_2$ 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] R^5는 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0016] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0017] <화학식 I>

[0018] 

[0019] 상기 식에서,

[0020] R^1은 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-(C_1-C_3$ 알킬)OH, $-OCH_3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$ 및 $-S(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R^2는 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R^3은 OH, $-OCH_3$, $-NH(C_0-C_2$ 알킬), CH_3, $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] R^4는 C_1-C_4 알킬, $-N(CH_3)_2$ 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0024] R^5는 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0026] R^1이 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$, $-SCH_3$ 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] R^2가 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] R^3이 CH_3, $-N(CH_3)_2$ 및 $-OCH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] R^4가 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

[0030] R^5가 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0032] R^1이 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, F, Cl, -CN, $-C(O)CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-CF_3$ 및 $-SCH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R^2가 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0034] R^5가 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0036] R^1이 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, F, Cl, -CN, $-C(O)CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-CF_3$ 및 $-SCH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0037] R^2가 H이고;

[0038] R^5가 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

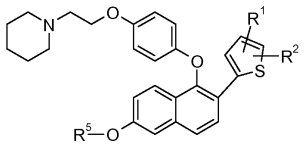
[0040] R^1이 $-CH_3$이고;

[0041] R^2가 $-CH_3$이고;

[0042] R^5가 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 2-티오펜인 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0044] <화학식 I>

[0045] 

[0046] 상기 식에서,

[0047] R^1은 H, $-C_1$-C_4 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-(C_1$-C_3 알킬)OH, $-OCH_3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$, $-CF_3$ 및 $-S(C_1$-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0048] R^2는 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

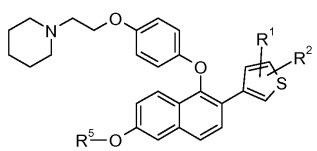
[0049] R^3은 OH, $-OCH_3$, $-NH(C_0$-C_2 알킬), CH_3, $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0050] R^4는 $-C_1$-C_4 알킬, $-N(CH_3)_2$ 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051] R^5는 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 3-티오펜인 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0053] <화학식 I>

[0054] 

[0055] 상기 식에서,

[0056] R^1은 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN, $-C(O)R^3$, $-(C_1-C_3$ 알킬)OH, $-OCH_3$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)CH_3$, $-CF_3$ 및 $-S(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057] R^2는 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0058] R^3은 OH, $-OCH_3$, $-NH(C_0-C_2$ 알킬), CH_3, $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] R^4는 $-C_1-C_4$ 알킬, $-N(CH_3)_2$ 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0060] R^5는 H 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 본 발명의 추가의 실시양태는 본 발명에서 청구되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 골관절염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0063] 추가로, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명에서 청구되는 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 골관절염의 치료에 사용하기 위한 본 발명에서 청구되는 화합물 및 골관절염 치료용 의약을 제조하기 위한 본 발명에서 청구되는 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0064] "제약상 허용되는 염"은 임상적 및/또는 수의학적 용도로 허용되는 것으로 간주되는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염 및 그의 제조를 위한 통상적인 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)]; [S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977]을 참조한다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 다양한 경로로 투여되는 제약 조성물로서 제조된다. 용어 "제약상 허용되는 담체"는 담체, 희석제, 부형제 및 염이 조성물의 다른 성분과 제약상 상용가능한 것을 의미한다. 가장 바람직하게는, 이러한 조성물은 경구 투여용이다. 제약상 허용되는 조성물 및 그의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995)]을 참조한다. 바람직한 제약상 허용되는 염에는 히드로클로라이드, 메탄술포네이트 및 메틸벤젠술포네이트가 포함된다. 히드로클로라이드 및 메틸벤젠술포네이트 염이 특히 바람직한 제약상 허용되는 염이다.

[0065] 골관절염 (이하 "OA")은 관절에 영향을 미치는 만성 퇴행성 질환이다. OA의 증상은, 예를 들면 실질적 통증, 기능상 제한 및 환부 관절과 관련된 장애이다.

[0066] 현재까지, 2회의 연구로 OA에 대한 공지된 SERM인 랄록시펜의 유용성을 조사하였다. 첫번째 연구는 유망한 비-위약 제어된 관찰 연구로서, 이 연구에서 랄록시펜의 사용이 다발성 골격 부위에서 보고된 통증의 빈도를 현저하게 감소시켰고, 진통제의 사용을 줄였으며, 수면의 질을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 두번째 연구에서는, 랄록시펜 치료가 치료 1 년 후의 임상 결과에서 작지만 현저한 개선 (WOMAC 스코어 15% 감소)을 나타내었다. 랄록시펜 및 또 다른 SERM인 레보르멜록시펜은 또한 둘 모두 연골 제II형 콜라겐 전환의 마커인 CTX-II의 뇨중 수치를 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다. OA의 치료에 유용할 수 있는 특히 선택적인 프로파일을 나타내는 신규한 SERM 화합물이 바람직하다.

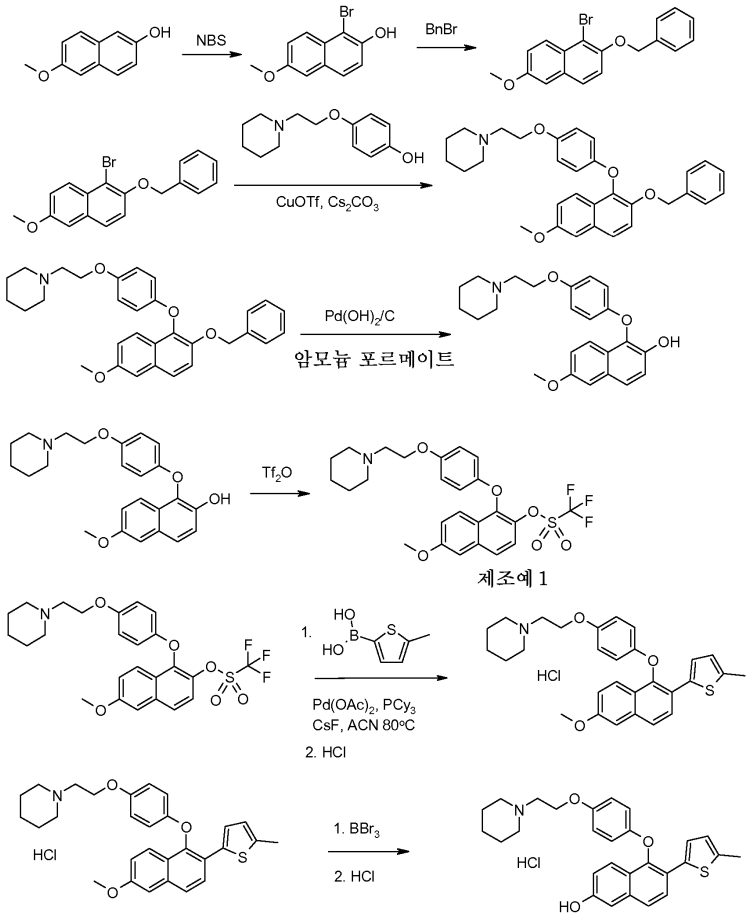
[0067] 본 발명의 화합물은 반응식 A에서 설명되고 실시예에 기재된 바와 같은 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 제조예 및 실시예는 켐드로우 울트라(ChemDraw Ultra) 버젼 10.0 및 시믹스(Symyx)® 드로우 버젼 3.1을 사용하여 명명한다.

[0068] 본원의 반응식, 제조예, 실시예 및 절차에서 사용된 용어 및 약어는 달리 지정하지 않는 한 그의 통상적 의미를 갖는다. 예를 들어, 본원에서 사용된 다음과 같은 용어는 하기 표시된 의미를 갖는다: "NBS"는 N-브로모숙신이미드이고, "BnBr"은 벤질 브로마이드이고, "Cs_2CO_3"은 탄산세슘이고, "CuOTf"는 구리 트리플레이트이고, "Tf_2O"는 트리플루오로메탄 술폰산 무수물이고, "$Pd(OH)_2/C$"는 탄소상 $Pd(OH)_2$이고, "$Pd(OAc)_2$"는 팔라듐(II) 아세테이

트이고, "PCy_3"은 트리시클로헥실포스핀이고, "ACN"은 아세토니트릴이고, "CsF"는 불화세슘이고, "BBr_3"은 삼브롬화붕소이고, "DMF"는 디메틸포름아미드이고, "nBuLi"는 n-부틸 리튬이고, "THF"는 테트라히드로푸란이고, "Et_3SiH"는 트리에틸실란이고, "TFA"는 트리플루오로아세트산이고, "$POCl_3$"은 포스포릴 클로라이드이고, "$MgSO_4$"는 황산마그네슘이고, "NH_4OH"는 수산화암모늄이고, "Na_2SO_4"는 황산나트륨이고, "$Pd(dppf)Cl_2$"는 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 클로라이드이고, "dppf"는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센이고, "KOAc"는 아세트산칼륨이고, "DCM"은 디클로로메탄이고, "DIPEA"는 디이소프로필에틸아민이고, "TFAA"는 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물이고, "n-BuLi"는 n-부틸 리튬이고, "mCPBA"는 메타-클로로-퍼벤조산이고, "$Pd(PPH_3)_4$"는 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐이고, "TEA"는 트리에틸아민이고, "DMAC"는 N,N-디메틸아세트아미드이고, "TBAI"는 테트라-N-부틸암모늄 요오다이드이고, "DMAP"는 4-디메틸아미노피리딘이고, "$NaClO_2$"는 아염소산나트륨이고, "DDQ"는 2,3-디클로로-5,6-디시아노벤조퀴논이고, "DMSO"는 디메틸 술폰이고, "SCX"는 강한 양이온 교환이고, "LRMS"는 저해상도 질량 분광측정법이고, "DSC"는 시차 주사 열량법이고, "MP"는 융점이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

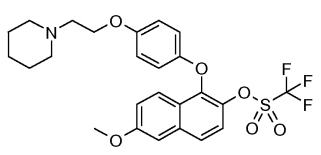
[0069] **반응식 A**



[0070]

[0071] 제조예 1

[0072] 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성

[0073] 

[0074] 6-메톡시나프탈렌-2-올 (20 g, 114.8 mmol)을 주위 온도에서 디메틸포름아미드 (DMF, 250 mL)에 첨가한 다음, N-브로모숙신이미드 (NBS, 21.5 g, 120 mmol)를 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 45 분 후에, 물 (800 mL)로 희석하

고, 수집하고, 침전물을 건조시켜, 1-브로모-6-메톡시-나프탈렌-2-올을 25.5 g (87%) 수득하였다.

[0075] 1-브로모-6-메톡시-나프탈렌-2-올 (66.7 g, 264 mmol), 탄산칼륨 (K_2CO_3, 40.0 g, 290 mmol) 및 벤질 브로마이드 (49.6 g, 290 mmol)를 DMF (800 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 (400 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고, 필터 케이크를 헵탄으로 세척한 다음 (3×125 mL), 건조시켜, 2-벤질옥시-1-브로모-6-메톡시-나프탈렌 (83.7 g, 98.9 mmol)을 수득하였다.

[0076] 톨루엔 (200 mL), 2-벤질옥시-1-브로모-6-메톡시-나프탈렌 (30 g, 87.4 mmol), 4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)페놀 (23.2 g, 105 mmol) 및 탄산세슘 (34.4 g, 105 mmol)을 조합하였다. 혼합물을 가열 환류하였다. 톨루엔의 일부를 증류에 의해 제거하였다 (100 mL). 에틸 아세테이트 (390 mg, 4.37 mmol) 및 구리 트리플레이트 벤젠 착체 (2.20 g, 4.37 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 증류에 의해 용매를 제거하고, 생성된 잔류물을 1.5 시간 동안 174℃로 가열하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 수성 HCl (1 N, 90 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 분리하고, 유기 용액을 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-{2-[4-(2-벤질옥시-6-메톡시-나프탈렌-1-일옥시)-페녹시]-에틸}-피페리딘 (12.4 g, 26.2 mmol)을 수득하였다.

[0077] 1-{2-[4-(2-벤질옥시-6-메톡시-나프탈렌-1-일옥시)-페녹시]-에틸}-피페리딘 (12.4 g, 25.5 mmol)을 메탄올/에틸 아세테이트 혼합물 (1:1, 490 mL)에 첨가하고 가열하여 용액을 형성하였다. 열을 제거하고, 암모늄 포르메이트 (4.83 g, 76.6 mmol) 및 탄소상 $Pd(OH)_2$ (20% ww, 1.58 g, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 용액을 50 분 동안 환류시킨 다음 여과하였다. 여과물을 농축시켜 6-메톡시-1-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페녹시]-나프탈렌-2-올 (9.9 g, 25.1 mmol)을 수득하였다.

[0078] 디클로로메탄 (290 mL), 트리에틸아민 (3.08 g, 30.4 mmol) 및 6-메톡시-1-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페녹시]-나프탈렌-2-올 (9.2 g, 23.4 g)을 -50℃로 냉각시키고, 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (7.26 g, 25.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -50℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 주위 온도로 가온한 후, 추가의 시간 동안 교반하였다. 염수 (150 mL)를 첨가하고, 유기 용액을 분리하였다. 유기 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 세척한 다음, 건조시킨 후, 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르 - 헥산으로 결정화하여, 표제 화합물 (11.2 g, 21.27 mmol)을 수득하였다.

[0079] LRMS (m/z): 526 (M+1).

[0080] 제조예 2

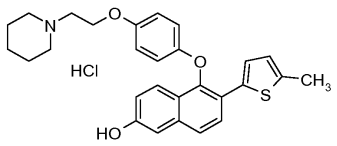
[0081] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-메틸티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드의 합성

[0082] 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (398.8 g; 758.8 mmol), 5-메틸-2-티오펜보론산 (224 g; 1.58 mol) 및 불화세슘 (300 g; 1.97 mol)을 아세토니트릴 (12 L)에 현탁시켰다. 기체 유입 관을 통해 생성된 현탁액을 50℃로 가열하면서 30 분 동안 탈기시켰다. 혼합물을 트리시클로헥실포스핀 (8 g; 28.5 mmol)으로 처리하고, 10 분 동안 탈기시킨 다음, 팔라듐 (II) 아세테이트 (4 g; 17.8 mmol)로 처리하고, 추가로 5 분 동안 탈기시키고, 밤새 80℃에서 교반하였다. 트리시클로헥실포스핀 (8 g; 28.5 mmol) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (4 g; 17.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 8 시간 동안 가열한 다음, 용액을 밤새 천천히 냉각시켰다. 냉각된 용액을 대형 유리 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물 및 필터 케이크를 물 (4 L) 및 에틸 아세테이트 (8 L) 중에 슬러리화한 다음, 분리 깔대기로 옮기고, 포화 수성 중탄산나트륨 (300 g; 3.57 mol)으로 처리하였다. 10 분 동안 강하게 교반한 다음, 층을 분리시켰다. 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 밤새 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 HCl (디옥산 중의 4 N, 200 mL, 800 mmol)로 처리하였다. 생성된 슬러리를 60 분 동안 교반한 다음; 여과하여 표제 화합물 (352 g; 690.06 mmol)을 수득하였다.

[0083] LRMS (m/z): 474 (M+1-HCl).

[0084] 실시예 1

[0085] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드의 합성

[0086] 

[0087] 디클로로메탄 (12 L) 중의 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-메틸티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드 (346.9 g; 680.07 mmol) 용액을 제조하고, 약 3℃로 냉각시켰다. 생성된 용액을 삼브롬화붕소 (디클로로메탄 중의 1 M; 301.4 mL 3.19 moles)로 캐뉼러를 통해 20 분에 걸쳐 처리하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 90 분 동안 교반하였다. 혼합물을 분쇄된 얼음에 붓고 중탄산나트륨 (1 kg; 11.90 moles)으로 일부씩 나누어 30 분에 걸쳐 처리하였다. 생성된 슬러리를 여과하여 흑색 필터 케이크를 수득하였다. 여과물을 분리 깔대기로 옮겼다. 용액을 분리시키고, 유기 용액을 농축시켰다. 잔류물을 필터 케이크와 합하고, 클로로포름 중의 20% 이소프로판올 (약 6 L) 중에서 슬러리화하고, 200 g의 중탄산나트륨을 함유하는 물 (4 L)과 3 시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 324 g의 회백색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 281 g의 미황색 분말을 수득하였다. 테트라히드로푸란 (11 L; 135.18 mol) 중에서 고체를 교반하고, S-트리아민 (446 g; 2.05 mol)으로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 백색 분말로 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (11 L; 135.18 mol) 중에서 분말을 교반하고, S-트리아민 (357 g; 1.64 mol)으로 다시 처리하였다. 주말에 걸쳐 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 백색 분말로 농축시켰다. 생성된 백색 고체를 메탄올 (5 L) 중에 실온에서 현탁시켰다. 분리 용기에서, HCl (물 중의 12 N, 85 mL, 1.04 mol)을 메탄올 (2 L)에 한번에 첨가하였다. 이 용액을 슬러리에 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 2℃로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 크림색 분말로 여과하였다. 생성된 분말을 진공하에 85℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (258 g, 520.0 mmol)을 수득하였다.

[0088] LRMS (m/z): 460 (M+1-HCl). MP (DSC) = 248.82℃.

[0089] 제조예 66

[0090] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올의 합성

[0091] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-메틸티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드 (5.15 g, 10.1 mmol)를 디클로로메탄 (340 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 분리 용기에서 질소하에 순수한 삼브롬화붕소 (3.9 mL, 40.4 mmol) 및 디클로로메탄 (36.5 mL)을 합하였다. 생성된 삼브롬화붕소 용액을 냉각된 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 실온으로 가온되게 하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 추출하였다 (10 mL×3). 합한 유기 용액을 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 메탄올 (234 mL) 중에 슬러리화하고, HCl (물 중의 1 N; 10.8 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 디클로로메탄 중의 40% 메탄올로 플러싱한 다음, 목적하는 물질을 메탄올 중의 40% 7 M 암모니아로 디클로로메탄 중에 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (4.54 g, 9.88 mmol).

[0092] LRMS (m/z): 460 (M+1).

[0093] 제조예 67

[0094] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 메탄술포네이트의 합성

[0095] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 (105.7 mg, 0.23 mmol)을 바이알에 넣었다. 에틸 아세테이트 (2 mL) 및 메탄술폰산 (18 μL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 약 60℃로 가온하였다. 생성된 적갈색 오렌지빛 용액에 (바이알의 바닥에 약간의 암갈색 검을 함유함) 테트라히드로푸란 (1 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 15 분 동안 초음파처리하였다. 플라스크에 형성된 검으로부터 현탁액을 조심스럽게 따라내었다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 조심스럽게 수집하고, 생성된 케이크를 펜탄으로 세척하였다 (2×2 mL). 생성된 고체를 40℃ 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0096] MP (DSC) = 161.90℃.

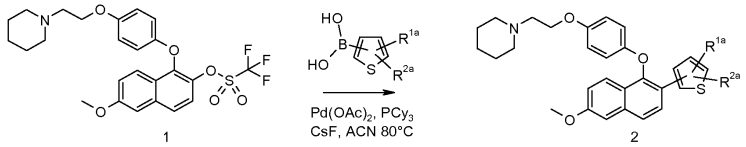
[0097] 제조예 68

[0098] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 4-메틸벤젠술포네이트의 합성

[0099] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 (103.4 mg, 0.22 mmol)을 바이알에 넣었다. 에틸 아세테이트 (4 mL) 및 p-톨루엔술폰산 (52 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고, 약 60℃에서 교반하였다. 테트라히드로푸란을 첨가하여 용액을 투명하게 하고, 15 분 동안 초음파처리하였다. 플라스크에 형성된 검으로부터 현탁액을 조심스럽게 따라내었다. 현탁액을 여과하여 매우 연한 핑크색의 고체 케이크를 수득하였다. 이 케이크를 펜탄으로 세척하고 (2×2 mL), 40℃ 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0100] MP (DSC) = 136.24℃.

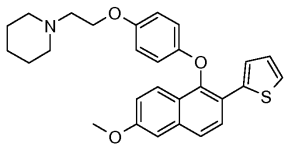
[0101] 반응식 B

[0102] 

[0103] 반응식 B에서, 임의로 치환된 티오펜 보론산을 화학식 1의 화합물과 커플링시켜 화학식 2의 화합물을 형성하였고, 상기 식에서, R^{1a}는 H, $-C_1-C_4$ 알킬, F, Cl, -CN 및 $-C(O)R^3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{2a}는 H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^{1a}는 H, -Cl, $-C(O)CH_3$, CH_3, CN이고, R^{2a}는 H 또는 CH_3이다.

[0104] 제조예 3

[0105] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

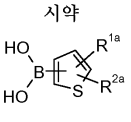
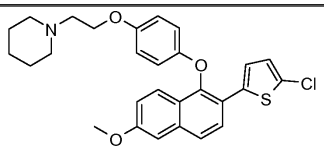
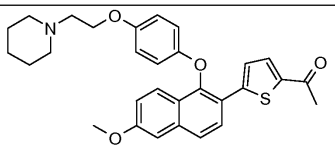
[0106] 

[0107] 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (6.0 g, 11.4 mmol), 티오펜-2-보론산 (4.4 g, 34.3 mmol), 트리시클로헥실포스핀 (1.1 g, 4.0 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.51 g, 2.3 mmol), 불화세슘 (15.6 g, 102.8 mmol) 및 아세토니트릴 (150 mL; 질소로 30 분 동안 탈기시킨 것)을 둥근 바닥 플라스크에서 질소하에 합하였다. 생성된 혼합물을 80℃로 가온하고 40 분 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 아세토니트릴로 세척하였다. 여과물을 합하고, 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 메탄올로 플러싱한 다음, 메탄올 중의 2 M 암모니아로 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 진공하에 농축시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 고체를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.88 g, 8.4 mmol)을 수득하였다.

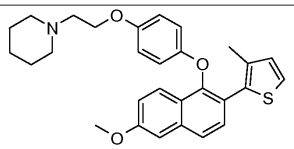
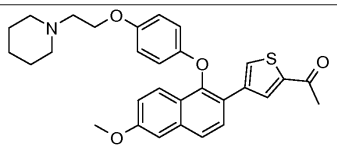
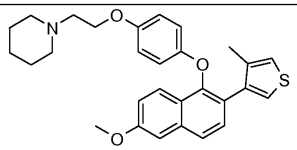
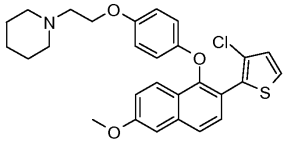
[0108] ^{1}H NMR (d_6-DMSO)
δ1.29 (dd, J= 5.9, 11.2 Hz, 2H), 1.43-1.37 (m, 5H), 2.32 (s, 4H), 2.52 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 7.37 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.76 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 8.8 Hz, 1H).

[0109] 표 I의 제조예는 티오펜-2-보론산 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 3에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

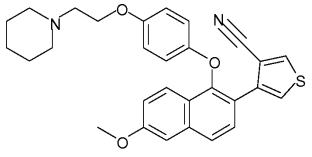
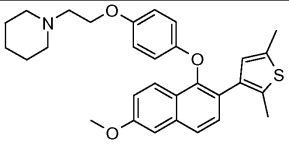
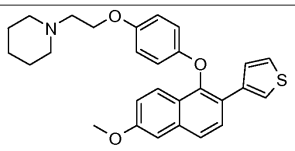
[0110] <표 I>

제조예	구조 및 화학 명칭	시약 
4	 1-(2-(4-(2-(5-클로로티오펜-2-일) -6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시) 에틸)피페리딘	5-클로로티오펜 -2-일보론산
5	 1-(5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일) 에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일) 에타논	5-아세틸티오펜 -2-일보론산

[0111]

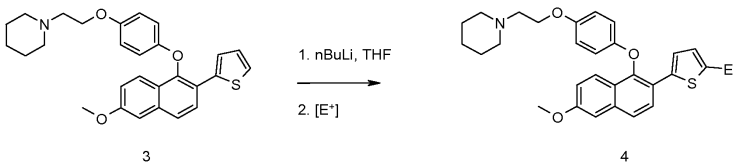
6	 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(3-메틸티오펜-2-일) 나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	3-메틸티오펜- 2-일보론산
7	 1-(4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시) 페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논	5-아세틸티오펜- 3-일보론산
8	 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(4-메틸티오펜-3-일) 나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	4-메틸티오펜- 3-일보론산
9	 1-(2-(4-(2-(3-클로로티오펜-2-일)- 6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	3-클로로티오펜- 2-일보론산

[0112]

10	 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴	3-시아노티오펜-2-일보론산
11	 1-(2-(4-(2-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	2,5-디메틸티오펜-3-일보론산
12	 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(티오펜-3-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	티오펜-3-일보론산

[0113]

[0114] 반응식 C

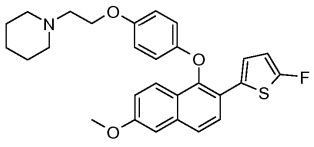
[0115] 

3 4

[0116] 반응식 C에서, 화학식 3의 화합물을 먼저 올가노-리티에이트로 전환시킨 다음, 친전자체 ($[E^+]$)를 첨가하여 화학식 4의 화합물을 형성하였고, 상기 식에서, E는 -F, -C(O)OH, -S-CH_3, -S-$CH(CH_3)_2$, -S-CH_2CH_3, -C(O)N$(CH_3)_2$, -CH_2CH_3, -$C(CH_3)_2$-OH, 또는 -$CH_2CH(CH_3)_2$이다.

[0117] 제조예 13

[0118] 1-(2-(4-(2-(5-플루오로티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

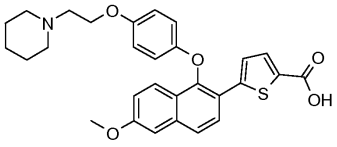
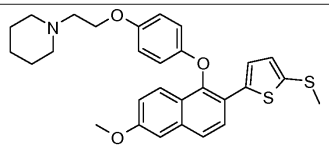
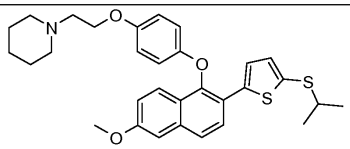
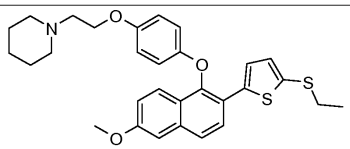
[0119] 

[0120] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 (153 mg, 0.4 mmol) 및 테트라히드로푸란 (3.3 mL)을 아르곤하에서 스크류-캡 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (헥산 중의 1.6 M; 230 μL, 0.4 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 0℃로 가온하고, 30 분 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 (500 μL) 중의 N-플루오로벤젠술폰이미드 (210.0 mg; 0.6 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 1 M HCl을 첨가하고, 에테르로 희석하고, SCX 산성 이온 교환 칼럼을 통과시켰다. 칼럼을 메탄올로 플러싱한 다음, 메탄올 중의 2 M 암모니아로 목적하는 물질을 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 황색 고체를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물 (59.0 mg, 0.1 mmol)을 수득하였다:

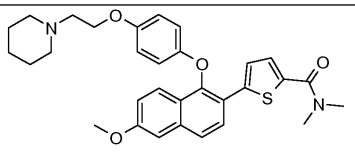
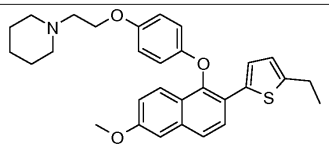
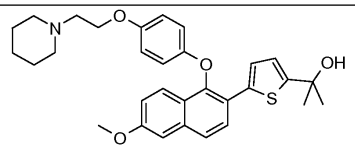
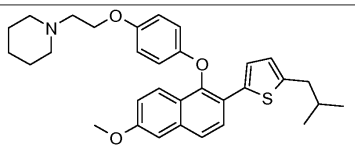
[0121] **질량 스펙트럼**(m/z): 478 (M+1).

[0122] 표 II의 제조예는 N-플루오로벤젠술폰이미드 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 13에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0123] <표 II>

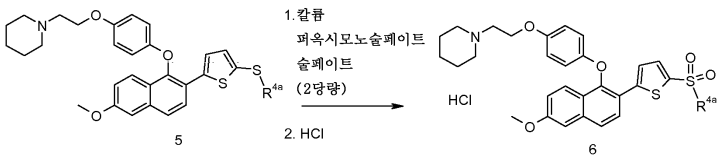
제조예	화학 명칭	시약 [E+]
14	 5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르복실산	카본디옥사이드
15	 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-(메틸티오)티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	디메틸디술파이드
16	 1-(2-(4-(2-(5-(이소프로필티오)티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	디이소프로필디술파이드
17	 1-(2-(4-(2-(5-(에틸티오)티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	디에틸디술파이드

[0124]

18	 5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)-N,N-디메틸티오펜-2-카르복스아미드	N,N- 디메틸클로로포름아미드
19	 1-(2-(4-(2-(5-에틸티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	요오도에탄
20	 2-(5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)프로판-2-올	아세톤
21	 1-(2-(4-(2-(5-이소부틸티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	1-요오도-2-메틸프로판

[0125]

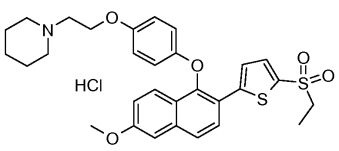
[0126] 반응식 D

[0127] 

[0128] 반응식 D에서, 화학식 5의 화합물을 2 당량의 칼륨 퍼옥시모노술페이트 술페이트로 산화시켜 화학식 6의 화합물을 형성하였고, 상기 식에서, R^{4a}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다.

[0129] 제조예 22

[0130] 1-(2-(4-(2-(5-(에틸술포닐)티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드

[0131] 

[0132] 둥근 바닥 플라스크에 질소하에서 1-(2-(4-(2-(5-(에틸티오)티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 (226 mg, 0.43 mmol), 테트라히드로푸란 (8.7 mL) 및 메탄올 (8.7 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고, 물 (4.5 mL) 중의 칼륨 퍼옥시모노술페이트 술페이트 (535 mg. 0.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물이 실온으로 가온되게 하고, 1 시간 동안 교

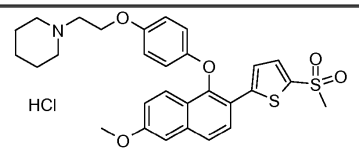
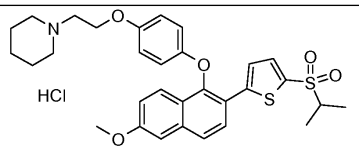
반하였다. 혼합물을 SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 메탄올 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물로 플러싱한 다음, 메탄올 중의 2 M 암모니아 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물로 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 진공하에 농축시켜 회백색 발포체를 수득하였다. 발포체를 디클로로메탄에 용해시키고, HCl (에테르 중의 1 M; 900 ㎕)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (142 mg, 0.24 mmol)을 수득하였다:

[0133] **질량 스펙트럼**(m/z): 552(M+1-HCl).

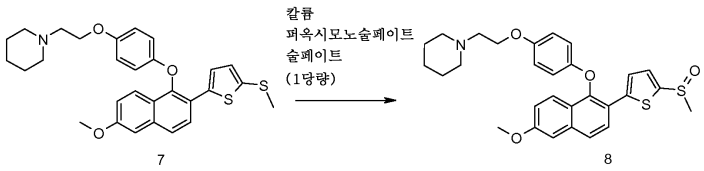
[0134] 표 III의 제조예는 1-(2-(4-(2-(5-(에틸티오)티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 22에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0135] <표 III>

[0136]

제조예	화학 명칭	시약으로서 사용된 제조예
23	 **1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-(메틸술포닐)티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드**	15
24	 **1-(2-(4-(2-(5-(이소프로필술포닐)티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드**	16

[0137] 반응식 E

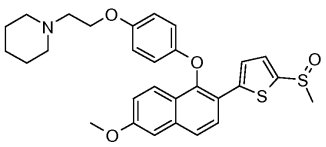
[0138] 

7 8

[0139] 반응식 E에서, 화학식 7의 화합물을 1 당량의 칼륨 퍼옥시모노술페이트 술페이트로 산화시켜 화학식 8의 화합물을 형성하였다.

[0140] 제조예 25

[0141] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-(메틸술피닐)티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

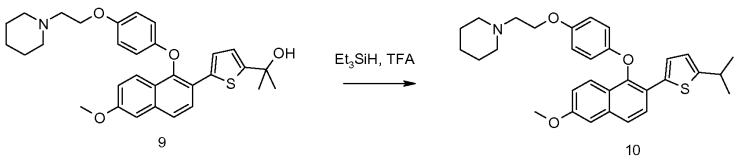
[0142] 

[0143] 둥근 바닥 플라스크에 질소하에서 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-(메틸티오)티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 (84 mg, 0.17 mmol), 테트라히드로푸란 (3.3 mL) 및 메탄올 (3.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고, 물 (1.7 mL) 중의 칼륨 퍼옥시모노술페이트 술페이트 (102 mg; 0.17 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 1:1 메탄올/디클로로메탄으로 플러싱하고, 1:1 메탄올 중의 2 M 암모니아/디클로로메탄으로 용리시켰다.

용리액을 함유하는 암모니아를 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (87 mg, 0.17 mmol)을 수득하였다:

[0144] **질량 스펙트럼** (m/z): 522 (M+1).

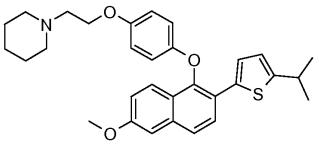
[0145] 반응식 F

[0146] 

[0147] 반응식 F에서, 화학식 9의 화합물을 화학식 10의 화합물로 환원시켰다.

[0148] 제조예 26

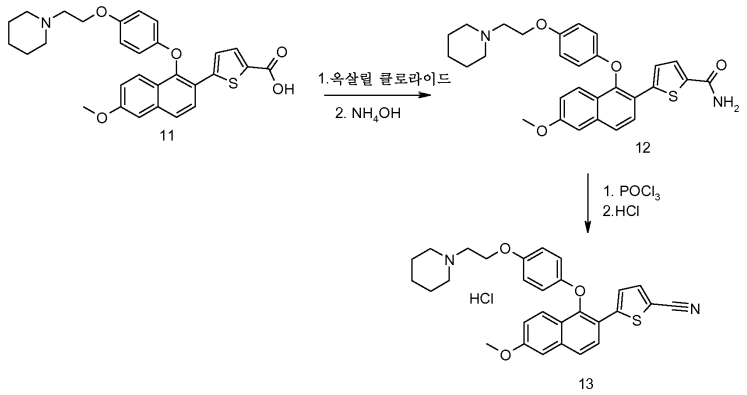
[0149] 1-(2-(4-(2-(5-이소프로필티오펜-2-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

[0150] 

[0151] 플라스크에 아르곤하에서 2-(5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)프로판-2-올 (84 mg; 0.16 mmol), 트리에틸실란 (1.7 mL) 및 디클로로메탄 (0.85 mL)을 첨가하였다. 트리플루오로아세트산 (0.81 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 1:2 메탄올/디클로로메탄으로 플러싱하고, 1:2 메탄올 중의 2 M 암모니아/디클로로메탄으로 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (73.1 mg; 0.15 mmol)을 수득하였다:

[0152] **질량 스펙트럼** (m/z): 502 (M+1).

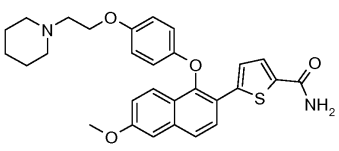
[0153] 반응식 G

[0154] 

[0155] 반응식 G에서, 화학식 11의 화합물을 먼저 산 클로라이드로 전환시킨 다음 수산화암모늄으로 처리하여 화학식 12의 아미드 화합물을 형성하였다. 이어서, 화학식 12의 화합물을 탈수시킨 다음, 히드로클로라이드 염을 형성시켜, 화학식 13의 화합물을 수득하였다.

[0156] 제조예 27

[0157] 5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르복스아미드

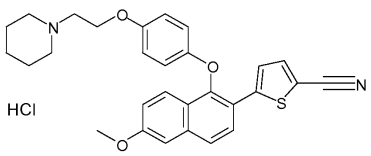
[0158] 

[0159] 둥근 바닥 플라스크에 질소하에서 5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르복실산 (86 mg, 0.2 mmol) 및 디클로로메탄 (2.4 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 순차적으로 옥살릴 클로라이드 (22.2 μL, 0.3 mmol) 및 디메틸포름아미드 (30.0 μL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 30 분 동안 교반하였다. 진공하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체에 테트라히드로푸란 (2.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액에 테트라히드로푸란 (5.7 mL) 중의 암모니아 (물 중의 12.1 M; 3 mL, 36.4 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 30 분 동안 교반한 다음; 에테르로 희석하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 황갈색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 메탄올에 용해시키고, SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 메탄올로 플러싱한 다음, 목적하는 물질을 메탄올 중의 2 M 암모니아로 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 농축시켜 표제 화합물 (79 mg, 0.16 mmol)을 수득하였다.

[0160] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.32-1.27 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.53 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 6.66-6.61 (m, 3H), 6.79-6.76 (m, 2H), 7.09 (dd, J= 2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.79 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.8 Hz, 1H).

[0161] 제조예 28

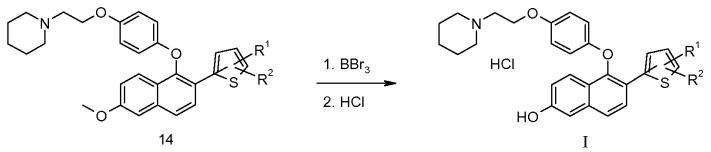
[0162] 5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴 히드로클로라이드

[0163] 

[0164] 둥근 바닥 플라스크에 질소하에서 5-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르복스아미드 (79 mg, 0.16 mmol) 및 포스포릴 클로라이드 (13 mL, 139.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃로 가온하고, 15 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 메탄올로 조심스럽게 켄칭하고, SCX 산성 이온 교환 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 메탄올로 플러싱한 다음, 목적하는 물질을 메탄올 중의 2 M 암모니아로 용리시켰다. 용리액을 함유하는 암모니아를 진공하에 농축시켜 미황색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, HCl (에테르 중의 1 M, 5 mL)로 처리하였다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (81.5 mg, 0.16 mmol)을 수득하였다.

[0165] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 0.82-0.73 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 4H), 2.88-2.80 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 4.23-4.19 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 2H), 6.87-6.77 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 8.09-8.05 (m, 1H), 10.58-10.45 (m, 1H).

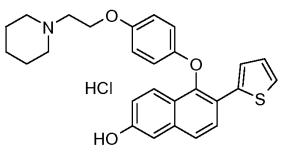
[0166] 반응식 H

[0167] 

[0168] 화학식 14의 화합물을 탈보호하여 화학식 I의 화합물의 히드로클로라이드 염을 형성하였다.

[0169] 실시예 5

[0170] 5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-6-(티오펜-2-일)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드

[0171] 

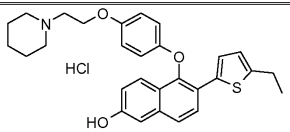
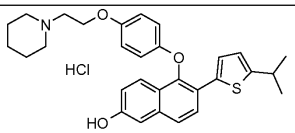
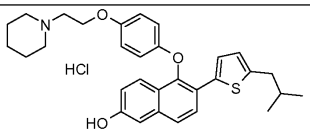
[0172] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 (100 mg, 0.22 mmol)을 디클로로메탄에 용해시키고, HCl (에테르 중의 1 M; 220 μL, 0.22 mmol)로 처리하였다. 진공하에 농축시켜 황색 고체를 수득하고, 디클로로메탄 (7.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고, 삼브롬화붕소 (디클로로메탄 중의 1 M; 870 μL, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭시키고, 실온으로 가온되게 하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 추출하였다 (10 mL×3). 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 회백색 발포체를 수득하였다. 발포체를 ACN에 현탁시키고, HCL (물 중의 5 M; 1 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 동결시키고 동결건조시켜 표제 화합물 (50.5 mg, 0.12 mmol)을 수득하였다:

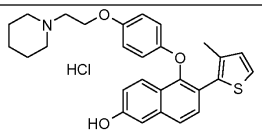
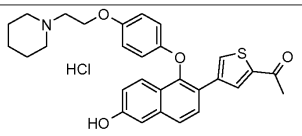
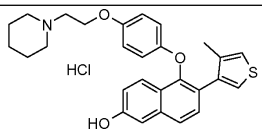
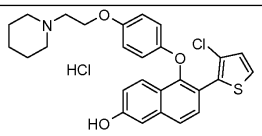
[0173] 질량 스펙트럼 (m/z): 446(M+1-HCl).

[0174] 표 IV의 실시예는 본질적으로 실시예 5에 기재된 바와 같은 탈보호 절차에 의해 제조할 수 있다.

[0175] <표 IV>

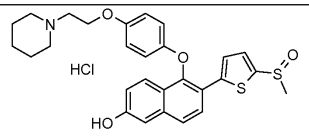
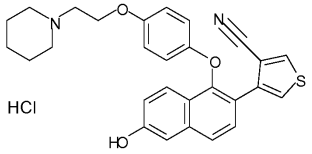
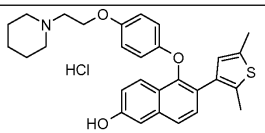
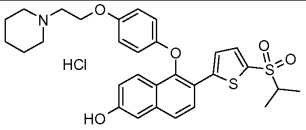
[0176]

실시예	탈보호 절차에 사용된 제조예	구조 및 화학 명칭	질량 스펙트럼 (m/z)
6	19	 6-(5-에틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	474 (M+1-HCl)
7	26	 6-(5-이소프로필티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	488 (M+1-HCl)
8	21		502 (M+1-HCl)

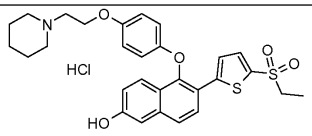
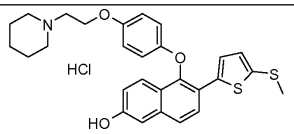
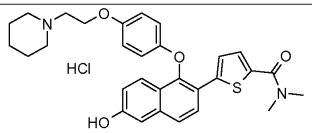
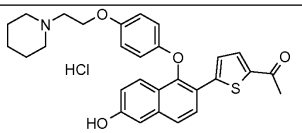
		6-(5-이소부틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	
9	6	 6-(3-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	460 (M+1-HCl)
10	7	 1-(4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논 히드로클로라이드	488 (M+1-HCl)
11	8	 6-(4-메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	460 (M+1-HCl)
12	9	 6-(3-클로로티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	480 (M+1-HCl)

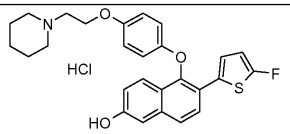
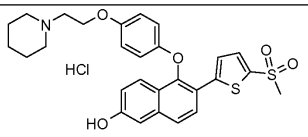
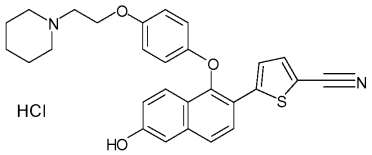
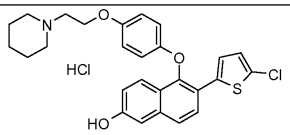
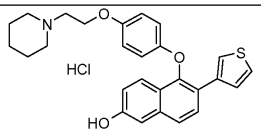
[0177]

[0178]

13	25	 6-(5-(메틸술피닐)티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	508 (M+1-HCl)
14	10	 4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 히드로클로라이드	471 (M+1-HCl
15	11	 6-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	474 (M+1-HCl)
16	24	 6-(5-(이소프로필술포닐)티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	552 (M+1-HCl)

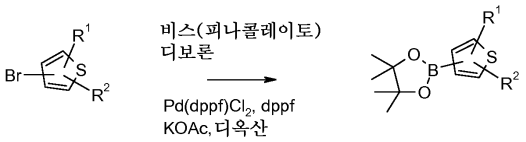
[0179]

17	22	 6-(5-(에틸술포닐)티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	538 (M+1-HCl)
18	15	 6-(5-(메틸티오)티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	492 (M+1-HCl)
19	18	 5-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)-N,N-디메틸티오펜-2-카르복스아미드 히드로클로라이드	517 (M+1-HCl).
20	5	 1-(2-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-일)에타논 히드로클로라이드	488 (M+1 - HCl)

21	13	 6-(5-플루오로티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	464 (M+1-HCl).
22	23	 6-(5-(메틸술포닐)티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	524 (M+1-HCl).
23	28	 5-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴 히드로클로라이드	471 (M+1-HCl).
24	4	 6-(5-클로로티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	480 (M+1-HCl).
25	12	 5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-6-(티오펜-3-일)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	446 (M+1-HCl)

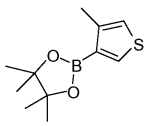
[0180]

[0181] 반응식 I

[0182] 

[0183] 제조예 29

[0184] 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-메틸티오펜-3-일)-1,3,2-디옥사보롤란

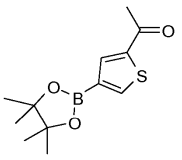
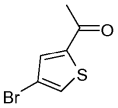
[0185] 

[0186] 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-4-메틸티오펜 (0.885 g, 5.00 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 클로라이드 (408 mg, 499.82 μmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (277.09 mg, 499.82 μmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.54 g, 10 mmol), 칼륨 아세테이트 (1.47 g, 14.99 mmol) 및 1,4-디옥산 (50 mL)을 첨

가하였다. 반응 용기를 아르곤으로 퍼징하였다. 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 고체를 1,4-디옥산으로 세척하였다. 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.62 g, 2.5 mmol)을 수득하였다.

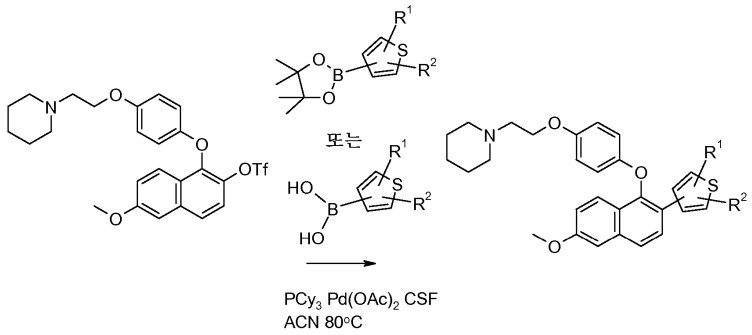
[0187] 표 V의 제조예는 3-브로모-4-메틸티오펜 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 29에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

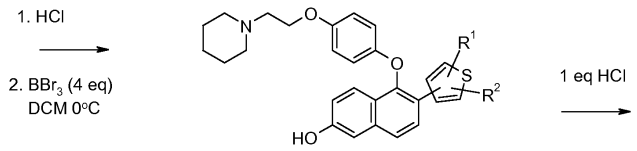
[0188] <표 V>

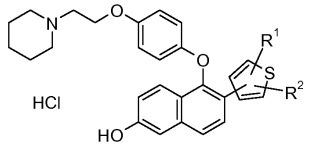
제조예	구조 및 화학 명칭	시약
30	 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)에타논	

[0189]

[0190] 반응식 J



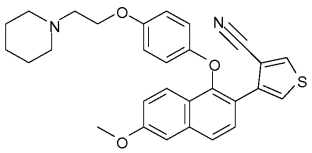




[0191]

[0192] 제조예 31

[0193] 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴



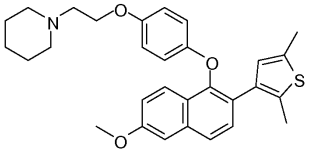
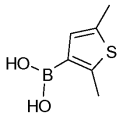
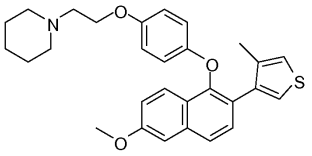
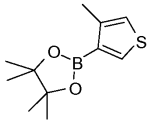
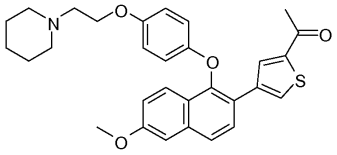
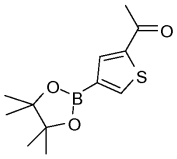
[0194]

[0195] 둥근 바닥 플라스크에 아세토니트릴 (10 mL), 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (150 mg, 285.4 μmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-

3-카르보니트릴 (134.2 mg, 570.8 μmol), 트리시클로헥실포스핀 (24.0 mg, 85.6 μmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (12.8 mg, 57.1 μmol) 및 불화세슘 (390.2 mg, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 아르곤으로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 아세토니트릴로 세척하였다. 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 도웩스(DOWEX) 이온-교환 수지에 의해 정제하여 표제 화합물 (87 mg, 179.8 μmol)을 수득하였다.

[0196] 표 VI의 제조예는 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 31에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

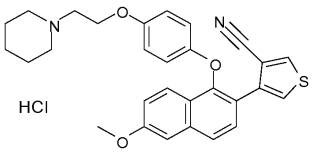
[0197] <표 VI>

제조예	구조 및 화학 명칭	시약
32	 1-(2-(4-(2-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	
33	 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(4-메틸티오펜-3-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘	
34	 1-(4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논	

[0198]

[0199] 제조예 35

[0200] 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 히드로클로라이드

[0201] 

[0202] 에테르 중의 염화수소 용액 (1 M, 180 μL, 180.0 μmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 중의 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 (87 mg, 179.5 μmol)의 제조된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (95 mg, 179 μmol)을 수득하였다.

[0203] 표 VII의 제조예는 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 35에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

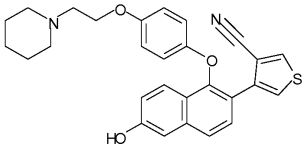
[0204] <표 VII>

제조예	화학 명칭	시약
36	1-(2-(4-(2-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드	제조예 32
37	1-(2-(4-(6-메톡시-2-(4-메틸티오펜-3-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 히드로클로라이드	제조예 33
38	1-(4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논 히드로클로라이드	제조예 34

[0205]

[0206] 제조예 39

[0207] 4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴

[0208] 

[0209] 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소 (4 M, 182 μL, 728.0 μmol)를 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 히드로클로라이드 (95 mg, 182.3 μmol) 및 디클로로메탄 (4 mL) 용액에 0℃에서 교반하면서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 혼합물을 20% 메탄올/디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하였다. 생성된 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건고상태로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (52 mg, 111.2 μmol)을 수득하였다.

[0210] 표 VIII의 제조예는 4-(6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 히드로클로라이드 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 39에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

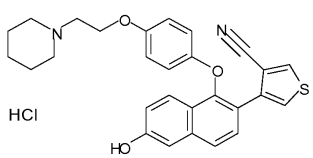
[0211] <표 VIII>

제조예	화학 명칭	시약
40	6-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올	제조예 36
41	6-(4-메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올	제조예 37
42	1-(4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논	제조예 38

[0212]

[0213] 실시예 14의 대안적 합성

[0214] 4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 히드로클로라이드.

[0215] 

[0216] 에테르 중의 염화수소 용액 (1 M, 122 μL, 122.0 μmol)을 4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페

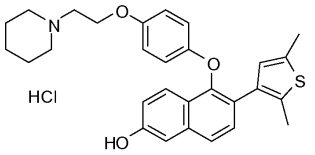
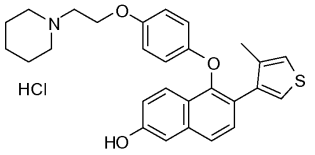
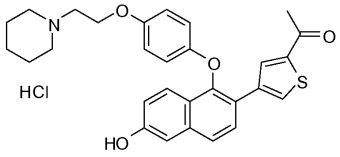
녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 (52 mg, 110.5 μmol) 및 디클로로메탄 (4 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5 분 동안 초음파처리한 다음 농축시켜 표제 화합물 (57 mg, 110.5 μmol)을 수득하였다.

[0217] MS (m/z): 471(M+1-HCl).

[0218] 표 IX의 실시예는 4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 실시예 14의 대안적 합성에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

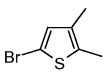
[0219] <표 IX>

[0220]

실시예	HCl 염 형성에 사용된 제조예	화학 구조 및 명칭	질량 스펙트럼 (m/z)
실시예 15의 대안적 합성	40	 6-(2,5-디메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	474 (M+1-HCl)
실시예 11의 대안적 합성	41	 6-(4-메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	460 (M+1-HCl)
실시예 10의 대안적 합성	42	 1-(4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논 히드로클로라이드	488 (M+1-HCl)

[0221] 제조예 43

[0222] 2-브로모-4,5-디메틸티오펜

[0223] 

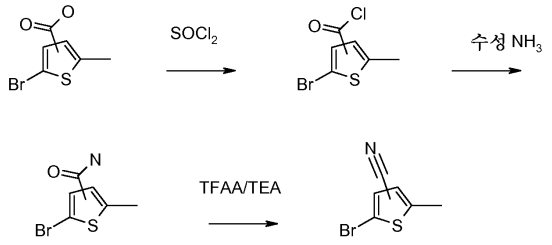
[0224] N-브로모숙신이미드 (0.96 mg, 5.39 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL) 중의 2,3-디메틸티오펜 (0.55 g, 4.90 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (704 mg, 3.68 mmol)을 수득하였다.

[0225] 제조예 44

[0226] 2-브로모-3,5-디메틸티오펜

[0227] 제조예 44는 시약 2,4-디메틸티오펜을 사용하여 본질적으로 제조예 43에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0228] 반응식 K

[0229] 

[0230] 제조예 45

[0231] 2-브로모티오펜-3-카르보닐 클로라이드

[0232] 

[0233] 티오닐 클로라이드 (0.35 mL, 4.80 mmol)를 2-브로모티오펜-3-카르복실산 (500 mg, 2.41 mmol) 및 톨루엔 (20 mL) 용액에 교반하면서 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 퍼징하였다. 혼합물을 가열 환류하고, 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (540 mg, 2.41 mmol)을 수득하였다. 화합물을 다음 절차에 추가의 정제없이 사용하였다.

[0234] 제조예 46

[0235] 5-브로모티오펜-3-카르보닐 클로라이드

[0236] 제조예 46은 시약 5-브로모티오펜-3-카르복실산을 사용하여 본질적으로 제조예 45에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0237] 제조예 47

[0238] 2-브로모티오펜-3-카르복스아미드

[0239] 

[0240] 2-브로모티오펜-3-카르보닐 클로라이드 (540 mg, 2.39 mmol)를 수성 암모니아 용액 (25%, 3 mL, 17.44 mmol)에 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 물로 세척하였다. 백색 침전물을 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (450 mg, 2.17 mmol)을 수득하였다.

[0241] 제조예 48

[0242] 5-브로모티오펜-3-카르복스아미드

[0243] 제조예 48은 시약 5-브로모티오펜-3-카르보닐 클로라이드를 사용하여 본질적으로 제조예 47에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0244] 제조예 49

[0245] 2-브로모티오펜-3-카르보니트릴

[0246] 

[0247] 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (0.17 mL, 1.21 mmol)을 시린지를 통해 THF (10 ml) 중의 2-브로모티오펜-3-카르복스아미드 (200 mg, 970.58 μmol) 및 트리에틸아민 (0.34 mL, 2.44 mmol) 용액에 5℃에서 교반하면서 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰

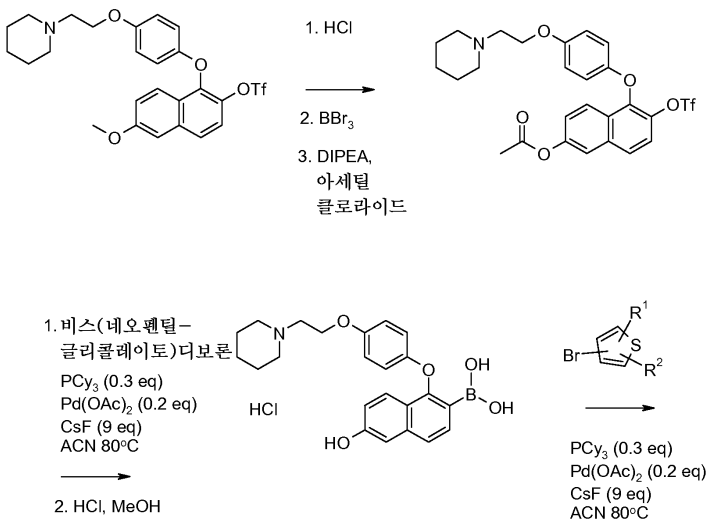
다. 물 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건고상태로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (113 mg, 601.76 μmol)을 수득하였다.

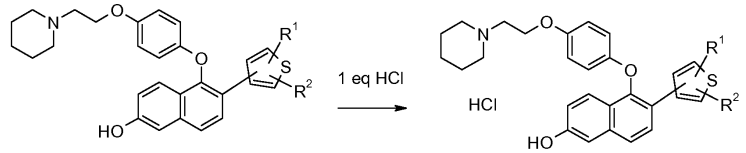
[0248] 제조예 50

[0249] 5-브로모티오펜-3-카르보니트릴

[0250] 제조예 50은 시약 5-브로모티오펜-3-카르복스아미드를 사용하여 본질적으로 제조예 49에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0251] 반응식 L





[0252]

[0253] 제조예 51

[0254] 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 히드로클로라이드

[0255] 에테르 중의 염화수소 용액 (1.0 M, 5.5 mL, 5.50 mmol)을 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (2.62 g, 4.99 mmol) 및 디클로로메탄 (20 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음 농축시켜 표제 화합물 (2.8 g, 4.99 mmol)을 수득하였다.

[0256] 제조예 52

[0257] 6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0258] 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소 용액 (4 M, 5 mL, 20.00 mmol)을 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 히드로클로라이드 (2.8 g, 4.98 mmol) 및 디클로로메탄 (100 ml) 용액에 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반한 다음, 수성 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.4 g, 4.68 mmol)을 수득하였다.

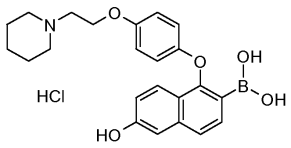
[0259] 제조예 53

[0260] 5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)나프탈렌-2-일 아세테이트

[0261] 아세틸 클로라이드 (0.67 mL, 9.41 mmol)를 6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (2.4 g, 4.69 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (2.45 mL, 14.05 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 수성 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.33 g, 4.22 mmol)을 수득하였다.

[0262] 제조예 54

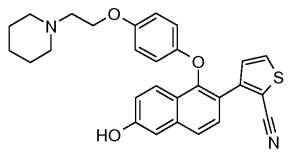
[0263] 6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일보론산 히드로클로라이드

[0264] 

[0265] 비스(네오펜틸 글리콜레이토)디보론 (4.2 g, 18.59 mmol), 5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)나프탈렌-2-일 아세테이트 (2.33 g, 4.21 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.199 g, 886.38 μmol), 불화세슘 (5.21 g, 34.30 mmol), 트리시클로헥실포스핀 (0.41 g, 1.40 mmol) 및 아세토니트릴 (50 mL)을 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 1 시간 동안 질소 분위기하에 환류하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 고체를 아세토니트릴로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고 세척하였다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 (40 mL)에 현탁시키고, 30 분 동안 초음파처리하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켜 조 중간체를 수득하였다. 디에탄올아민 (405.25 μL, 4.21 mmol)을 에테르 중의 조 중간체 용액 (50 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 유기층을 따라내고, 남은 잔류물을 메탄올 (20 mL) 및 10 mL의 물에 용해시켰다. 진한 HCl (2 mL; 24 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 수성 잔류물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건고상태로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.6 g, 1.47 mmol).

[0266] 제조예 55

[0267] 3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴

[0268] 

[0269] 3-브로모티오펜-2-카르보니트릴 (93 mg, 494.6 μmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (12 mg, 53.4 μmol), 트리시클로헥실포스핀 (21 mg, 74.9 μmol), 불화세슘 (336 mg, 2.2 mmol)을 에탄올 (2 mL) 및 아세토니트릴 (8 mL) 중의 6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일보론산 히드로클로라이드 (100 mg, 245.5 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 85℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 생성된 고체를 아세토니트릴로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고 세척하였다. 잔류물을 도웩스 이온 교환 수지에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 24.55 μmol)을 수득하였다.

[0270] 표 X의 제조예는 3-브로모티오펜-2-카르보니트릴 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 제조예 55에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

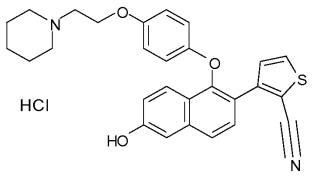
[0271] <표 X>

제조예	화학 명칭	시약
56	4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴	4-브로모티오펜-2-카르보니트릴
57	1-(3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논	1-(3-브로모-2-티에닐)에타논
58	5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-6-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)나프탈렌-2-올	2-브로모-5-(트리플루오로메틸)티오펜
59	2-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴	2-브로모티오펜-3-카르보니트릴
60	메틸 3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르복실레이트	메틸 3-브로모티오펜-2-카르복실레이트
61	6-(5-메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올	4-브로모-2-메틸-티오펜
62	6-(3,5-디메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올	2-브로모-3,5-디메틸-티오펜
63	6-(4,5-디메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올	5-브로모-2,3-디메틸-티오펜

[0272]

[0273] 실시예 26

[0274] 3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴 히드로클로라이드

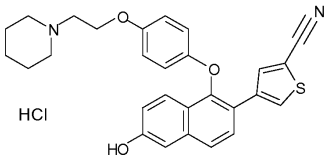
[0275] 

[0276] 에테르 중의 염화수소 용액 (1 M, 28 μL; 28.0 μmol)을 3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴 (12 mg, 24.5 μmol) 및 디클로로메탄 (4 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5 분 동안 초음파처리한 다음 농축시켜 표제 화합물 (13 mg, 24.5 μmol)을 수득하였다.

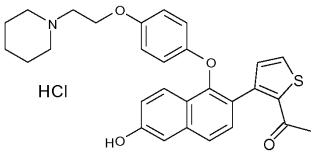
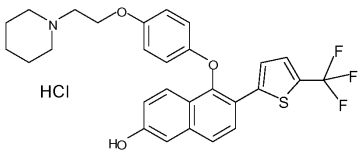
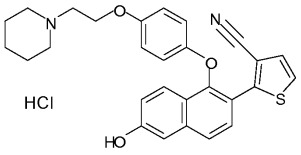
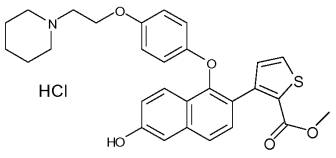
[0277] 질량 스펙트럼(m/z):471 (M+1-HCl).

[0278] 표 XI의 실시예는 3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴 대신 열거된 시약 (3 열)을 사용하여 본질적으로 실시예 26에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

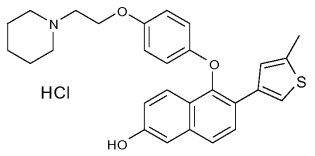
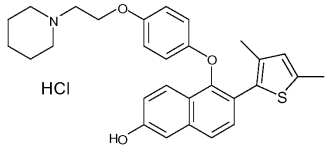
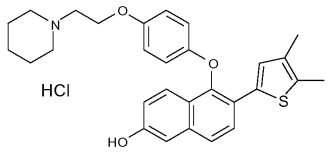
[0279] <표 XI>

실시예	HCl 염 형성에 사용된 제조예	화학 구조 및 명칭	질량 스펙트럼 (m/z)
27	56	 4-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르보니트릴 히드로클로라이드	471 (M+1-HCl)

[0280]

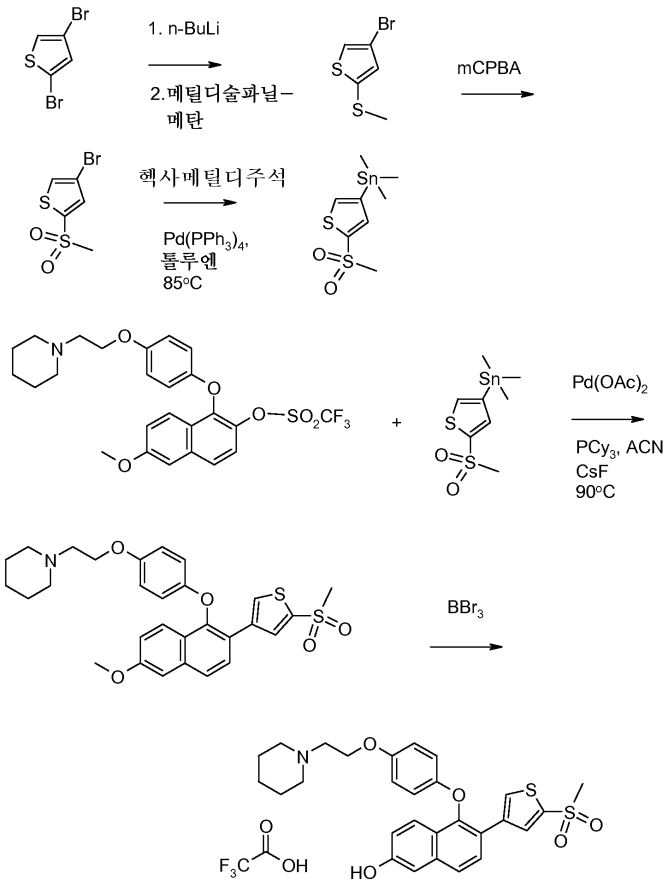
28	57	 1-(3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)에타논 히드로클로라이드	488 (M+1-HCl)
29	58	 5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-6-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	514 (M+1-HCl)
30	59	 2-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-3-카르보니트릴 히드로클로라이드	471 (M+1-HCl)
31	60	 메틸 3-(6-히드록시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-일)티오펜-2-카르복실레이트 히드로클로라이드	504 (M+1-HCl)

[0281]

32	61	 6-(5-메틸티오펜-3-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	460 (M+1-HCl)
33	62	 6-(3,5-디메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	474 (M+1-HCl)
34	63	 6-(4,5-디메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드	474 (M+1-HCl)

[0282]

[0283] 반응식 M



[0284]

[0285] 제조예 64

[0286] 트리메틸-(5-메틸술포닐-3-티에닐)스탄난

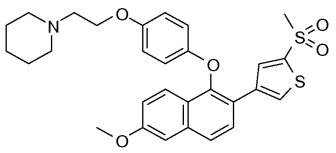
[0287] n-부틸 리튬 (헥산 중의 1.6 M, 39 mL, 62 mmol)을 에테르 (240 mL) 중의 2,4-디브로모티오펜 (7 mL, 62 mmol) 용액에 -78℃에서 첨가하였다. 0.5 시간 후, n-부틸 리튬 (헥산 중의 1.6 M, 15.6 mL, 25 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가의 15 분 동안 -78℃에서 교반하였다. 메틸디술파닐메탄 (6 mL, 68 mmol)을 첨가하고, 실온으로 가온하면서 반응물을 교반하였다. 반응물을 얼음 포화 수성 염화암모늄 혼합물에 부었다. 층을 분리시키고, 수성층을 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 포화 수성 염화암모늄, 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 용액을 농축시켜 4-브로모-2-메틸술파닐-티오펜 (9.3 g, 44.4 mmol)을 수득하였다.

[0288] 4-브로모-2-메틸술파닐-티오펜 (9.3 g, 44.4 mmol)을 디클로로메탄 (230 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메타-클로로-퍼벤조산 (28 g, 162 mmol)을 5 분 간격으로 3회로 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하면서 교반하였다. 반응물을 에테르로 희석하고, 5% 수성 아황산나트륨, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 용액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 4-브로모-2-메틸술포닐-티오펜 (5 g, 20.73 mmol)을 수득하였다.

[0289] 4-브로모-2-메틸술포닐-티오펜 (0.6 g, 2.5 mmol)을 톨루엔 (18 mL)에 용해시켰다. 헥사메틸디주석 (1.8 mL, 3.8 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐 (0) (0.05 g, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃로 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염수로 분배시켰다. 유기 용액을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 트리메틸-(5-메틸술포닐-3-티에닐)스탄난 (0.5 g, 1.53 mmol)을 수득하였다.

[0290] 제조예 65

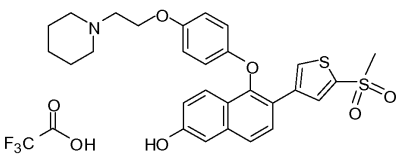
[0291] 1-[2-[4-[[6-메톡시-2-(5-메틸술포닐-3-티에닐)-1-나프틸]옥시]페녹시]에틸]피페리딘

[0292] 

[0293] 팔라듐(II)아세테이트 (0.043 g 0.19 mmol) 및 트리시클로헥실포스핀 (0.081 g, 0.29 mmol)을 아세토니트릴 (15 mL) 중에서 합하고, 10 분 동안 초음파처리하였다. [6-메톡시-1-[4-[2-(1-피페리딜)에톡시]페녹시]-2-나프틸]트리플루오로메탄술포네이트 (0.5 g, 0.95 mmol), 트리메틸-(5-메틸술포닐-3-티에닐)스탄난 (0.94 g, 2.9 mmol) 및 팔라듐 혼합물을 아세토니트릴 (40 mL) 중의 불화세슘 (0.5 g, 3.3 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 가온하고, 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 유기층을 포화 수성 염화암모늄 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 용액을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 0 내지 5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.3 g, 0.55 mmol)을 수득하였다.

[0294] 실시예 35

[0295] 6-(5-메틸술포닐-3-티에닐)-5-[4-[2-(1-피페리딜)에톡시]페녹시]나프탈렌-2-올 트리플루오로아세테이트

[0296] 

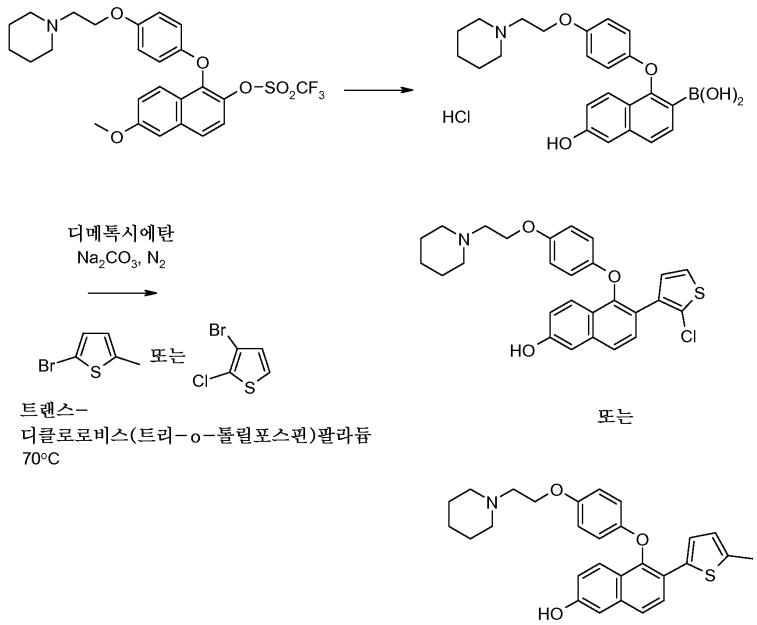
[0297] 1-[2-[4-[[6-메톡시-2-(5-메틸술포닐-3-티에닐)-1-나프틸]옥시]페녹시]에틸]피페리딘 (0.3 g, 0.55 mmol)을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에테르 (10 mL)를 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. 염산 (에테르 중의 2 M, 0.4 mL, 0.84 mmol)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 에틸아세테이트에 용해시키고 농축시켜, 1-[2-[4-[[6-메톡시-2-(5-메틸술포닐-3-티에닐)-1-나프틸]옥시]페녹시]에틸]피페리딘 히드로클로라이

드 (0.35 g, 0.55 mmol)를 수득하였다.

[0298] 1-[2-[4-[[6-메톡시-2-(5-메틸술포닐-3-티에닐)-1-나프틸]옥시]페녹시]에틸]피페리딘 히드로클로라이드 (0.35 g 0.55 mmol)를 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 생성된 냉각된 용액에 보론트리브로마이드 (0.3 mL, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (×2). 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 용액을 농축시키고, 고압 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg, 0.04 mmol)을 수득하였다.

[0299] 질량 스펙트럼(m/z): 524 (m + 1 – TFA).

[0300] 반응식 N



[0301]

[0302] 반응식 N에서, 트리플루오로메탄술포네이트 화합물을 보론산 화합물로 전환시켰다. 6-보론산-5-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페녹시]-나프탈렌-2-올 히드로클로라이드 염은 PCT 공보 제WO2005073204호의 절차에 따라 제조할 수 있었다. WO2005073204에 실질적으로 기재된 바와 같은 공정을 이용하여 시약 3-브로모-2-클로로-티오펜 또는 2-브로모-5-메틸-티오펜으로 보론산 화합물을 치환된 티오펜 화합물로 전환시켰다.

[0303] 실시예 36

[0304] 6-(2-클로로-3-티에닐)-5-[4-[2-(1-피페리딜)에톡시]페녹시]나프탈렌-2-올 트리플루오로아세테이트

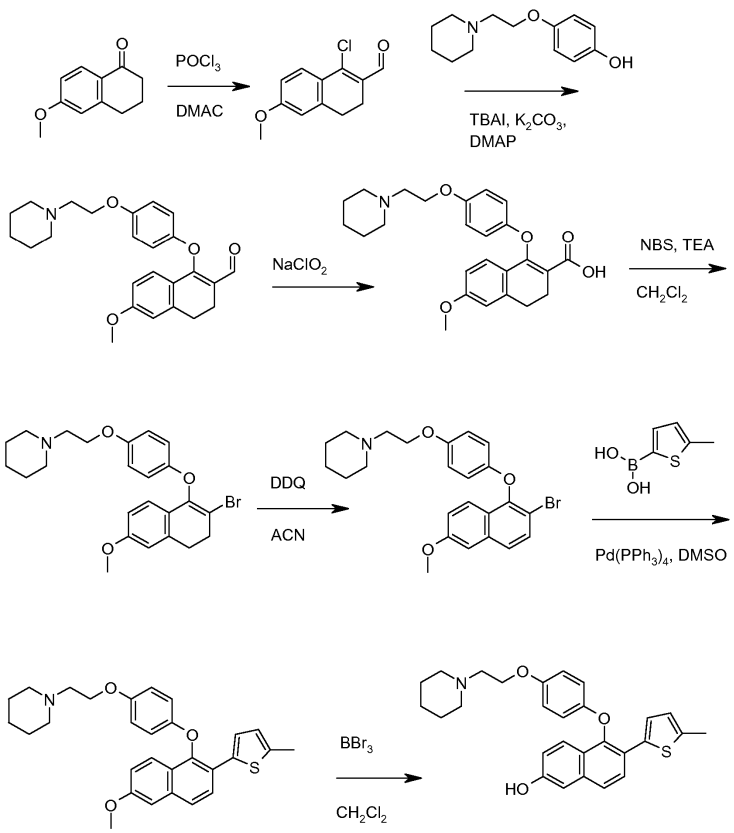
[0305]

[0306] 본질적으로 WO2005073204에서의 5-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페녹시]-6-(2,3,4-트리플루오로-페닐)-나프탈렌-2-올 트리플루오로아세테이트 염을 제조하는 것과 동일한 절차에 의해, 3-브로모-2-클로로-티오펜을 사용하여 6-(2-클로로-3-티에닐)-5-[4-[2-(1-피페리딜)에톡시]페녹시]나프탈렌-2-올 트리플루오로아세테이트를 제조하였다.

[0307] 질량 스펙트럼(m/z): 480 (M + 1 - TFA).

[0308] 반응식 O

[0309] 실시예 1의 유리 염기 형태의 대안적 합성



[0310]

[0311] 제조예 69

[0312] 1-클로로-6-메톡시-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르브알데히드

[0313] 둥근 바닥 플라스크에, 화합물 1 (반응식 0의 것; 6-메톡시테트랄린-1-온) (6.11 g, 34.7 mmol) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (20 mL, 259.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 아르곤으로 5회 퍼징하였다. $POCl_3$ (8 mL, 148.9 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 105℃로 가열하고, 온도를 4 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 빙수로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 수성상을 따라내었다. 유기층을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건고상태로 농축시켜, 1-클로로-6-메톡시-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르브알데히드를 갈색 고체로서 수득하였다 (5.94 g, 70% 회수).

[0314] 제조예 70

[0315] 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르브알데히드

[0316] 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1-클로로-6-메톡시-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르브알데히드 (2.25 g, 10.1 mmol), 4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페놀 (1.8 g, 8.24 mmol), 테트라-N-부틸암모늄 요오다이드 (50 mg, 0.14 mmol), 탄산칼륨 (4.1 g, 29.8 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (120 mg, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 퍼징하였다. 디메틸포름아미드 (30 mL)를 반응물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 100℃로 가열하고, 4 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르브알데히드 (4.11 g)를 수득하였다.

[0317] 제조예 71

[0318] 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르복실산

[0319] 둥근 바닥 플라스크에, 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르브알데히드 (3.0 g, 4.34 mmol), 레조르시놀 (531 mg, 4.8 mmol), THF (8 mL), 에탄올 (8 mL) 및 아세트산 (0.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5 분 동안 교반하였다. 물 (8 mL) 중의 아염소산나트륨 (1.3 g, 11.2 mmol)을

반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 켄칭시켰다. 에틸 아세테이트를 교반하면서 용기에 첨가하였다. 혼합물을 연한 NaOH로 3회 세척하고, 유기상을 따라내었다. 수성층에 물을 첨가하여 pH를 5 내지 6으로 조정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 5회 추출하고, 수성상을 따라내었다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건고상태로 농축시켰고, 이것을 추가로 정제하여 400 mg의 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르복실산을 수득하였다.

[0320] ^{1}HNMR (d-DMSO, 300MHZ): 9.97 (1H, s) 7.12 (1H, m), 6.86 (5H, m), 6.71(1H, m), 4.27 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.26 (2H, s), 3.41(3H, m), 2.82 (2H, m), 2.59 (2H, m), 1.70 (6H, m).

[0321] 제조예 72

[0322] 1-(2-(4-(2-브로모-6-메톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

[0323] 플라스크에, 6-메톡시-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)-3,4-디히드로나프탈렌-2-카르복실산 (0.4 g, 0.68 mmol), 디클로로메탄 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10 분 동안 교반하였다. N-브로모숙신이미드 (0.5 g; 4.13 당량; 2.81 mmol)를 일부씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 수성상을 따라내었다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건고상태로 농축시켜, 1-(2-(4-(2-브로모-6-메톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘을 황색 오일로서 수득하였다 (300 mg).

[0324] 제조예 73

[0325] 1-(2-(4-(2-브로모-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

[0326] 둥근 바닥 플라스크에, 1-(2-(4-(2-브로모-6-메톡시-3,4-디히드로나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 (6.7 g, 6.6 mmol) 및 아세토니트릴 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5 분 동안 교반하였다. 2,3-디클로로-5,6-디시아노벤조퀴논 (DDQ) (3.2 g, 14.1 mmol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 이 온도에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 수성상을 따라내었다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 건고상태로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(2-(4-(2-브로모-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘을 갈색 고체로서 수득하였다 (817 mg).

[0327] ^{1}HNMR (d-DMSO, 300MHZ): 7.68 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.15 (1H, m), 6.97 (2H, d), 6.72 (2H, d), 4.26 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.48 (4H, m), 2.96 (2H, m), 1.70 (6H, m).

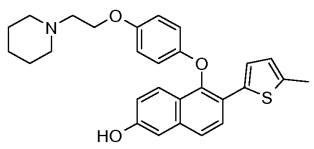
[0328] 제조예 74

[0329] 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-메틸티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘

[0330] 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1-(2-(4-(2-브로모-6-메톡시나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘 (25 mg, 75.9 μmol), 5-메틸티오펜-2-일보론산 (20 mg, 140.86 μmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (20 mg, 17.3 μmol) 및 디메틸 술폰 (DMSO) (2 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 5회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 가열한 후, 80℃에서 40 시간 동안 가열하였다.

[0331] 제조예 75

[0332] 6-(5-메틸티오펜-2-일)-5-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페녹시)나프탈렌-2-올

[0333] 

[0334] 실시예 1에서 기재한 절차를 이용하여 1-(2-(4-(6-메톡시-2-(5-메틸티오펜-2-일)나프탈렌-1-일옥시)페녹시)에틸)피페리딘을 탈보호시켰다.

[0335] 생물학적 검정

[0336] *에스트로겐 수용체 결합 검정*: 화합물이 수용체로부터 ^{3}H-에스트라디올을 대체하는 능력을 측정하는 경쟁 결합 검정에 의해 양 에스트로겐 수용체 유형 (ERα 및 ERβ)에 대한 화합물의 결합 친화도를 시험하였다. 양 수용체 유형에 대한 IC_{50} 및 K_i 값을 계산할 수 있었다.

[0337] 경쟁 결합 검정은 50 mM HEPES 완충 시약, pH 7.5, 1.5 mM 에틸렌디아민테트라아세트산 ("EDTA"), 150 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1 mg/mL 오발부민 및 5 mM 디티오트레이톨 ("DTT")을 함유하는 완충액 중에서, 0.025 μCi/웰 ^{3}H-에스트라디올 (118 Ci/mmol에서 NEN #NET517, 1 mCi/mL), 10 ng/웰 ERα 또는 ERβ 수용체를 사용하여 행하였다. 시험 화합물을 10의 상이한 농도로 첨가하였다. 비-특이적인 결합은 1 μM 에스트라디올 (17 β-에스트라디올)의 존재하에서 판단되었다. 결합 반응물 (140 μL)을 4 시간 동안 실온에서 인큐베이션한 다음, 70 μL의 빙 DCC 완충액을 각각의 반응물에 첨가하였다 (DCC 완충액은 검정 완충액 50 mL 당, 목탄 750 mg 및 덱스트란 250 mg을 함유함). 플레이트를 오비탈 진탕기 상에서 4℃에서 8 분 동안 혼합하였다. 이어서, 플레이트를 3,000 rpm에서 4℃에서 10 분 동안 원심분리하였다. 혼합물의 120 μL 분취량을 다른 96-웰의 백색 편평 바닥 플레이트로 옮기고, 175 μL의 섬광 유체를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 오비탈 진탕기 상에서 강하게 진탕하였다. 2.5 시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 계수기로 판독하였다. 데이터를 IC_{50} 및 10 μM에서의 % 억제를 계산하는데 사용하였다. ^{3}H-에스트라디올에 대한 K_d는 ERα 및 ERβ 수용체에의 포화 결합에 의해 판단하였다. 시험 화합물에 대한 IC_{50} 값을 쳉-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 이용하여 K_i로 전환하고, 포화 결합 검정에 의해 K_d를 판단하였다. ERα 수용체에 대해 측정된 K_i-α는 20 nM 미만이고, ERβ 수용체에 대해서는 K_i-β가 200 nM 미만으로, 본원에서 개시하는 실시예는 모두 결합 검정에서 활성을 나타내었다. 실시예 1의 화합물의 경우, 측정된 K_i-α는 0.15 ± 0.22 nM (기하 평균 ± 표준 편차)인 것으로 밝혀진 한편, ERβ 수용체에 대한 친화도는 K_i-β = 0.20 ± 0.20 nM (기하 평균 ± 표준 편차)로서 측정되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 ER 수용체 둘 모두에 대해 높은-친화도 결합을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0338] *이시까와(Ishikawa) 세포 증식 검정*: 본 검정에서는 시험 화합물이 단독으로 존재하는 경우의 효능제 모드, 및 시험 화합물이 에스트라디올 성장 자극을 차단하는 능력을 측정하는 길항제 모드 둘 모두에서의 세포 증식을 측정하였다 (알칼리성 포스파타제 판독을 이용함).

[0339] 밤새 인큐베이션한 후, 이시까와 세포를 Ca^{+2} 및 Mg^{+2}를 함유하지 않는 둘베코의 인산염 완충 염수 ("D-PBS")로 세정하고, 0.25% 트립신/EDTA, 페놀 레드-무함유로 3 분간 인큐베이션하는 것에 의해 트립신처리하였다. 세포를 검정 배지에 재현탁시키고, 250,000 세포/mL로 조정하였다. 100 ㎕ 배지의 대략 25,000 세포를 편평-바닥 96 웰 마이크로배양 플레이트에 첨가하고, 5% CO_2 습윤 인큐베이터 내에서 37℃에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 다음날, 검정 배지에서 화합물의 연속 희석물을 제조하였다 (검정에서 최종 농도의 6배). 검정은 이중 모드, 효능제 및 길항제 모드에서 행하였다.

[0340] 효능제 모드의 경우, 플레이트는 25 μL/검정 배지 웰에 이어 25 μL/희석된 시험 화합물의 웰 (6×최종 농도)을 수용하였다. 길항제 모드의 경우, 플레이트는 25 μL/6 nM 17 β-에스트라디올 ("E2")의 웰에 이어 25 μL/희석된 시험 화합물의 웰 (6×최종 농도)을 수용하였다. 5% CO_2 습윤 인큐베이터 내에서 37℃에서 추가로 48 시간 동안 인큐베이션한 후, 웰로부터 배지를 흡입해내고, 100 μL의 신선한 검정 배지를 각 마이크로배양물에 첨가하였다. 화합물의 연속 희석물을 제조하여 상기한 바와 같이 세포에 첨가하였다. 5% CO_2 습윤 인큐베이터 내에서 37℃에서 추가로 72 시간 동안 인큐베이션한 후, 배지를 제거하고, 플레이트를 D-PBS 중에서 2회 세정하여 검정을 켄칭시켰다. 플레이트를 5 분간 건조시키고, -70℃에서 최소 1 시간 동안 동결시켰다. 이어서, 플레이트를 동결기에서 빼내어 실온에서 해동시켰다. 20 분 인큐베이션한 후, 플레이트를 분광광도계 상에서 405 nm에서 판독하였다.

[0341] EC_{50} (효능제 모드의 경우) 또는 IC_{50} (길항제 모드의 경우) 값을 유도하기 위해, 4 매개변수 피팅 모델을 이용하여 데이터를 피팅하였다. 길항제 모드의 경우, 각각의 화합물에 대한 % 효능을 E2 (1 nM) 단독과 비교하여 계산하였다. 효능제 모드의 경우, 각각의 화합물에 대한 % 효능을 타목시펜에 대한 반응과 비교하여 계산하였다. 실질적으로 상기한 바와 같이 측정한 실시예 1의 화합물의 길항제 효능은 102% ± 8.4% (n=4) (산술 평

균 ± 표준 편차)였고; 상대적 IC_{50}은 3.75 ± 1.71 nM (n=4) (기하 평균 ± 표준 편차)였다. 실시예 1의 화합물 단독의 평균 효능제 활성은 17.7% ± 11.3% (n=4) (산술 평균 ± 표준 편차)였다. 실시예 1의 화합물에 대한 값은 일반적으로 100%를 초과하는 효능제 활성을 야기하는 4-히드록시타목시펜에 대한 값과 비교할 수 있었다. 이러한 데이터는 본 화합물이 자궁에서 에스트로겐 수용체에 대한 효과적인 길항제로서 작용할 것임을 보여준다.

[0342] *3 일 미성숙 래트 자궁 길항제 검정*: 자궁 길항작용에 대한 모델로서 순환 에스트로겐 수준이 사춘기 이전이어서 자궁의 에스트로겐 자극에 매우 민감한 미성숙 (3 주령) 암컷 래트를 사용하였다. 미성숙 래트로부터의 자궁은 외인성 에스트로겐에 대해 충분히 반응성이었지만, 외인성 에스트로겐의 부재하에서는 반응이 없었다. 미성숙 래트에의 외인성 에스트로겐의 투여는 자궁 중량을 신뢰할 만하게 상승시켰고, 이는 자궁 길항제 효과를 연구하는데 사용할 수 있었다. 래트를 에스트라디올 및 4가지의 상이한 농도의 시험 화합물 둘 모두로 3 일 동안 처리한 다음, 자궁 습 중량을 측정하였다.

[0343] 19 내지 21 일령 (또는 45 내지 50 g)의 암컷 래트를 17α-에티닐에스트라디올 (EE2) (0.1 mg/kg, 자궁 중량을 신뢰할 만하게 증가시키는 최대의 자극적인 에스트로겐 자극) 및 10, 1.0, 0.1 및 0.01 mg/kg 시험 화합물로 3 일 동안 그룹 당 6 마리의 래트에 경구적으로 처리하였다. 시험 화합물을 20% β-히드록시시클로덱스트린에 용해시키고, (EE2 위관영양법 15 분 전에) 경구 위관영양법에 의해 일일 0.2 mL의 부피로 투여하였다. 비히클 대조군, EE2 단독 및 EE2 + 랄록시펜을 또한 대조군으로서 사용하였다. 최종 투여 이후에 동물을 밤새 금식시켰다. 다음날 오전에 동물의 체중을 측정한 다음, (이산화탄소 질식에 의해) 안락사시키고, (복중선 절개를 통해) 자궁을 신속하게 수집하고, 칭량하였다.

[0344] 자궁 중량/체중 비율 (UWR)을 각각의 동물에 대해 계산하였다. 이어서 하기 식에 의해 에스트로겐-유도된 반응의 퍼센트 억제를 계산하였다: 퍼센트 억제 =

[0345] $$100 \times (UWR_{\text{에스트로겐}} - UWR_{\text{시험 화합물}}) / (UWR_{\text{에스트로겐}} - UWR_{\text{대조군}})$$

[0346] ED_{50} 값은 용량 반응 곡선의 선형 측면의 세미-로그 회귀 분석으로부터 유도하였다. UWR 데이터 및 퍼센트 억제 데이터는 둘 다 $p \leq 0.05$로 나타날 때 피셔(Fisher)의 PLSD에 의해 임상-후 분석하면서 일원배치분산분석 (ANOVA)에 의해 통계적으로 분석하였다. 실시예 1의 화합물은 실질적으로 기술한 바와 같은 검정에 의해 ED_{50} 값이 0.053 mg/kg로서 강력한 자궁 길항제인 것으로 관찰되었다.

[0347] *4 일 OVX 래트 자궁 효능제 검정*: 시험 화합물이 부분적으로 현저한 자궁 효능제 활성을 갖는 것은 아닌지 확인하기 위해 화합물을 성숙한 난소적출된 래트에 투여하였다.

[0348] 75 일령 래트의 난소를 적출하고, 순환 에스트라디올 수치가 최소 수준에 이르고 14 일 후에 치료를 시작하였다. 3 용량의 시험 화합물로 치료한지 4 일 후, (그룹 당 6 마리 래트의) 체중, 자궁 습 중량 및 자궁 호산구 퍼옥시다제 (EPO) 활성을 측정하였다. 다른 SERM이 콜레스테롤을 낮추는 상대적인 능력과 비교하기 위해 또한 콜레스테롤 수치를 측정하였다. 자궁 자극에 대한 어떤 의문이 있을 경우, 조직 검사로 상피 세포 높이를 측정할 것이다.

[0349] 자궁 EPO 활성에서의 현저하고 (에스트라디올 @ 0.1 mg/kg에 의해 유도되는 증가의 10% 초과) 용량-반응적인 증가를 잠재적인 자궁 효능제 활성의 초기 지표로서 사용하였다. OVX 그룹과 비교하여, 실시예 1의 화합물은 10 mg/kg 까지의 용량에서 실질적으로 기술한 바와 같은 검정에 의할 때 EPO 활성에서 어떤 현저한 용량 관련 증가를 야기하지 않았다 (터키 크라머(Tukey Kramer); $p<0.05$). 실시예 1의 화합물이 투여된 어떤 그룹에서도 0.1 mg/Kg의 에스트라디올에 의해 유도된 것의 10%를 초과하는 EPO 활성의 증가가 나타나지 않았다. 자궁내막 두께의 현저한, 용량 관련 증가도 또한 잠재적인 SERM 자궁 효능제 활성의 초기 표식으로서 사용될 수 있다. OVX 그룹과 비교하여, 실시예 1의 화합물은 10 mg/kg 까지의 용량에서 자궁내막 두께의 어떤 현저한, 용량 관련 증가를 야기하지 않았다. 이러한 결과는 실시예 1의 화합물이 원하는 자궁 안전성을 제공할 것임을 제시한다.

[0350] *OVX/반월판 열상 모델*

[0351] 래트 반월판 열상 (MCT) 모델은 관절 손상 및 통증이 한 무릎 관절에서의 수술적 개입 (내측 반월판의 횡절단)에 의해 유도된 잘 알려진 OA 모델이다. 수컷 래트를 이용한 표준 MCT 모델에서, 관절 병리를 점진적으로 발생시키고, 수술 후 3주째에 관절 조직학을 통해 이를 측정하였다. 내부 조종 연구에 의해, MCT 수술 후 5 주째에 통증 및 관절 조직학은 둘 모두 MCT 수술을 겪은 난소-무손상 동물에 비해 OVX/MCT 동물에서 현저하게 상승된

것으로 판단되었다.

[0352] 실질적으로 기술한 바와 같은 열상 모델을 사용하여 처리한 OVX 동물에서 실시예 1의 화합물은 용량-의존적인 방식으로 통증을 감소시켰고, 그러한 감소는 1.0 mg/kg 이상의 모든 용량에서 OVX/MCT 그룹에 비해 통계적으로 현저하였다. 또한, 실시예 1의 3 및 10 mg/kg의 용량은 17α-에티닐에스트라디올에 의해 유도되는 것과 통계적으로 상이하지 않게 관절 통증을 감소시켰다.

[0353] *P-CTXII*

[0354] pCTX-II는 OA 치료와 관련된 효능을 반영하는 유용한 바이오마커인 것으로 여겨진다. 예를 들어, 문헌 [Garnero P et al., Ann Rheum Dis 2003;62:939-943]; [Mazieres B et al., Arthritis Rheum 2003;48:S683]을 참조한다.

[0355] 실시예 1의 화합물은 현저하고 용량 의존적으로 pCTX-II를 감소시켰다. 또한, 모든 용량의 실시예 1의 화합물은 17α-에티닐에스트라디올을 처리한 결과와 통계적으로 상이하지 않은 수준으로 pCTX-II를 감소시켰다.