

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷
C07D 495/04(11) 공개번호 10-2005-0061490
(43) 공개일자 2005년06월22일(21) 출원번호 10-2005-7005374
(22) 출원일자 2005년03월28일
번역문 제출일자 2005년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/004211
국제출원일자 2003년09월29일(87) 국제공개번호 WO 2004/031193
국제공개일자 2004년04월15일

(30) 우선권주장 0222909.4 2002년10월03일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제(72) 발명자 버터스 마이클
영국 애본 비에스10 7지이 브리스톨 할렌 세번 로드 애블론 위크스 아스
트라제네카
스코필드 폴
영국 체셀 에스케이10 4티지 맥클스필드 앨더리 파크 아스트라제네카
알앤디 앨더리
스토컬 앤드류
영국 체셀 에스케이10 4티지 맥클스필드 앨더리 파크 아스트라제네카
알앤디 앨더리(74) 대리인 강승옥
김성기

심사청구 : 없음

(54) 티에노피롤 유도체의 제조 방법과 중간체

명세서

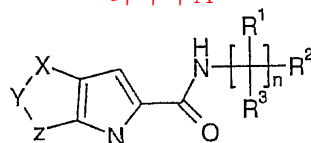
기술분야

본 발명은 치료에 효과적인 화합물의 중간체의 신규한 제조 방법과, 이 방법에 사용하기 위한 신규한 중간체에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

글리코젠 인산화 효소 활성은 WO 02/20530에 설명하였다. 이러한 화합물의 화학식은 하기 화학식 A에 나타내었다.

화학식 A

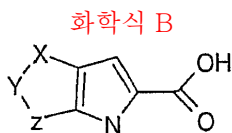


상기 식에서, X, Y 및 Z는 특히 $-S-CR^4=CR^5-$ 에서 선택되고, R^4 와 R^5 는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 플루오로 메틸, 디플루오로 메틸, 트리플루오로 메틸, 트리플루오로 메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 우레이도, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일옥시, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$

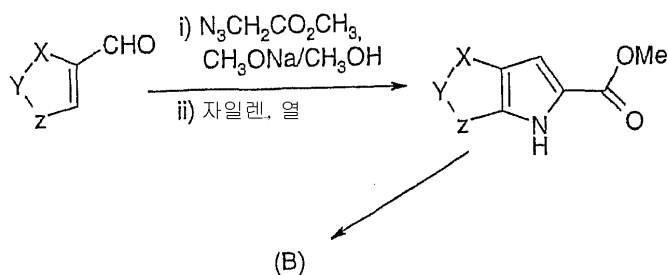
알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, *N*-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때 a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, *N*-(C₁₋₆ 알킬)설펜모일, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜모일, C₁₋₆ 알킬설펜포닐아미노 및 C₁₋₆ 알킬설펜포닐-*N*-(C₁₋₆ 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택할 수 있으며;

n은 0 ~ 4이고; 그리고 R¹, R² 및 R³는 여러 가지 유기기이다.

이 화합물들은 일반적으로 적절한 아민과 화학식 B의 산 반응에 의하여 만들어진다.

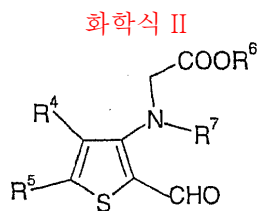


화학식 B의 산은 하기 반응식에 따라 제조된다. 그러나 이 반응은 폭발적으로 진행되므로 실시하기가 곤란하다.



본 출원인은 특정 중간체의 개선된 제조 방법을 발견했다.

본 발명은 하기 화학식 II의 화합물의 고리화 단계, R⁷기의 제거 단계 및, 필요할 경우 임의의 보호기 R⁶의 제거 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



상기 화학식에서, R⁴와 R⁵는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설펜모일, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, *N*-(C₁₋₆ 알킬)아미노, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, *N*-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때 a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, *N*-(C₁₋₆ 알킬)설펜모일, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜모일, C₁₋₆ 알킬설펜포닐아미노 및 C₁₋₆ 알킬설펜포닐-*N*-(C₁₋₆ 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되며; 그리고 R⁶는 수소 또는 보호기이다;

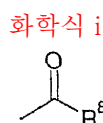
R⁷는 질소 보호기이다.

고리화 반응은 디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 또는 디메틸아세트아미드와 같은 유기 용매 중에서 염기, 특히 약 염기, 예컨대 탄산 칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염의 존재 하에서 수행하는 것이 적합하다. 반응은 고온, 예를 들면 40°C ~ 100°C, 바람직하게는 약 60°C에서 수행하는 것이 적합하다. 이 조건 하에서, R⁷는 일반적으로 동일한 반응 단계에서 제거된다. 그러나, 사용한 기의 성질에 따라서, 이후의 단계에서 산 또는 염기의 가수분해 반응에 의하여 R⁷을 제거하여야 한다.

산 가수분해 반응은 통상의 방법으로 수행하고, 특히 트리플루오로메탄설폰 산, 아세트 산 또는 염산 같은 산을 사용하여 수행할 수 있다. 염기 가수분해 반응은 알칼리 금속 수소화물 또는 수산화물, 그리고 특히 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨 같은 염기의 존재 하에서 수행하는 것이 적절하다.

보호기 R⁷의 적합한 예는 문헌 [T.W. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, 1991] 에 제시되어 있고, 특히 그 중에서 질소 보호기로서 표시한 것이 있다.

특히 보호기 R⁷의 예는 하기의 화학식 i가 있다.



상기 화학식에서, R⁸는 임의로 치환될 수도 있는 하이드로카르빌 또는 복소환기이다.

본 명세서에서 사용한 용어, "하이드로카르빌"은 탄소와 수소 원자를 가지는 임의의 구조를 포함한다. 예를 들면, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 예컨대 페닐 또는 아릴알킬, 예컨대 나프틸, 벤질 또는 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알킬 등이 있다. 하이드로카르빌 기는 탄소 원자를 20 개 이하, 바람직하게는 10 개 이하를 포함하는 것이 좋다.

"아릴"이라는 용어는 페닐이나 나프틸 같은 방향족환을 의미한다.

"복소환"이라는 용어는 예를 들면 4 ~ 20 개, 적합하게는 5 ~ 8 개의 고리 원자를 포함하는 방향족 또는 비방향족환을 포함하며, 이들 고리 원자 중 1 이상, 그리고 적합하게는 1 ~ 4 개의 산소, 황 또는 질소와 같은 이종원자이다. 이들은 단일환이거나 또는, 이중환 또는 삼중환 계와 같은 융합환을 지닐 수 있다. 이들 기의 예로는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피피리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 벤조티아졸릴, 벤조티졸릴, 벤조티에닐 또는 벤조푸릴 등이 있다.

"헤테로아릴"이라는 용어는 본래의 방향족인 복소환기를 의미한다. 이것은 1 이상의 탄소가 이종원자로 대체된 사이클릭 방향족 탄화수소를 포함할 수 있다. 만약 헤테로아릴 기가 한 개 이상의 이종원자를 포함한다면, 이종원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피라지닐, 피롤릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 트리아졸릴, 피리다지닐, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프타리디닐, 퀴놀살리닐, 이소티아졸릴, 및 벤조[b]티에닐 등이 있다. 헤테로아릴기는 5 ~ 6 원 고리이고, 1 ~ 3 개의 이종원자를 포함하는 것이 바람직하다.

복소환과 하이드로카르빌 기인 R⁸에 적합한 임의의 치환기의 예로는 니트로, 시아노, 할로, 옥소, =CR¹³R¹⁴, C(O)_xR¹², OR¹², S(O)_yR¹², NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴, OC(O)NR¹³R¹⁴, =NOR¹², -NR¹²C(O)_xR¹³, -NR¹²CONR¹³R¹⁴, -N=CR¹³R¹⁴, S(O)_yNR¹³R¹⁴ 또는 -NR¹²S(O)_yR¹³ 등이 있으며, 이 때 R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 수소 또는 임의로 치환된 하이드로카르빌에서 독립적으로 선택하거나, 또는 R¹³ 및 R¹⁴가 함께 S(O)_y 산소 그리고 질소와 같은 이종원자를 임의로 포함하는 임의로 치환된 고리를 형성하며, 이때, x는 1 또는 2의 정수, y는 0 또는 1 ~ 3의 정수이다. 하이드로카르빌 기인 R⁸ 그 자체가 전술한 임의의 치환체 1 이상으로 임의로 치환될 수 있는 복소환 치환체를 포함할 수 있다. 또한, 복소환기는 전술한 기중 임의의 것에 의하여 임의로 치환될 수 있는 하이드로카르빌 기로 치환될 수 있다.

R⁸는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬과 같은 하이드로카르빌 기인 것이 바람직하다. R⁸는 직쇄형 C₁₋₆ 알킬 기와, 특히 직쇄형 C₁₋₄ 알킬기, 예컨대 메틸이 가장 바람직하다.

보호기 R⁷의 예는 하기의 화학식 i의 기가 있다.

화학식 i



상기 화학식에서, R^8 는 직쇄형 C_{1-6} 알킬기, 특히 직쇄형 C_{1-4} 알킬기, 예컨대 메틸이다.

적합한 에스테르 보호기 R^6 의 예는 수소화 또는 가수분해에 의해 제거될 수 있는 임의의 유기기이다. 이의 예로는 임의로 치환된 하이드로카르빌 또는 임의로 치환된 하이드로사이클릭기를 등이 있다. 이들은 R^7 과 관련하여 상기에서 제시한 것과 유사하다.

보호기 R^6 의 적합한 예로는 문헌 [T.W. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, 1991]에서 언급한 것, 특히 그 중에 산 보호기 등이 있다.

특히, R^6 는 하이드로카르빌기, 예컨대 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 예컨대 페닐, 또는 아릴알킬, 예컨대 벤질 등이 있다.

보호기 R^6 의 수소로의 전환은 WO 02/20530에서 언급한 것과 같은 통상의 방법을 사용하여 실시하는 것이 적절하다. 특히, 이 화합물은 메탄올 같은 유기 용매 중에서 $20^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 에서, 간편하게는 용매의 환류 온도에서 수산화 리튬과 같은 염기와 반응시킨다.

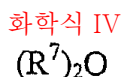
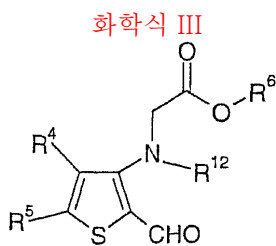
R^4 기 및 R^5 기의 적합한 예로는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카르복시, 카바모일, 설퍼모일, 우레이도, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일 및 C_{1-6} 알카노일옥시 등이 있다.

R^4 와 R^5 는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카르복시, 카바모일, 설퍼모일, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알카노일, 및 C_{1-4} 알카노일옥시로부터 독립적으로 선택될 수 있는 것이 적절하다.

R^4 와 R^5 는 수소 및 할로, 예컨대 클로로, 플루오로 및 브로모, 특히 클로로로부터 독립적으로 선택되는 것이 바람직하다.

R^4 와 R^5 는 할로, 예컨대 클로로인 것이 가장 바람직하다.

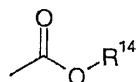
화학식 II의 화합물은 산 조건 하에서, 예를 들면 유기 산, 예컨대 아세트산을 포함하는 용매 중에서 하기 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 생성되는 것이 적절하다.



상기 화학식에서, R^4 , R^5 및 R^6 는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, R^{12} 는 지향 질소 보호기이며, R^7 은 상기에서 정의된 바와 같다. 온도는 고온, 예컨대 $80^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $110^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 를 사용한다.

지향 질소 보호기는 질소 보호기로서 작용할 수 있는 기이지만, 본래 질소 원자상에서의 임의의 치환을 방지하도록 충분히 커야한다. 그리하여 유기 리튬 제제에 의한 탈양성자화 반응과 같은 반응은 고리상의 인접한 위치를 지향하게 된다. 그래서, 질소 보호기 R^{12} 의 구체적인 예로는 하기의 화학식 ii의 기가 있다.

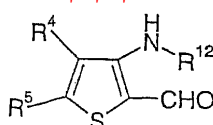
화학식 ii



상기 화학식에서, R¹⁴는 분자쇄 C₄₋₁₀ 알킬기, 예컨대 *tert*-부틸 또는 아릴 또는 C₁₋₄ 알킬아릴기, 예컨대 벤질이다.

화학식 III의 화합물은 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 생성되는 것이 적절하다.

화학식 V



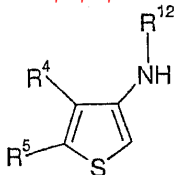
화학식 VI



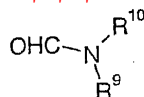
상기 화학식에서, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, R¹²는 화학식 III에 관련하여 정의된 바와 같으며, L은 이탈기, 예컨대 할로젠, 특히 브롬이다. 반응은 디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 중에서 알칼리 금속 탄산염, 중탄산염, 수산화물 또는 알콕사이드, 예를 들면 중탄산칼륨의 존재 하에서 수행하는 것이 적절하다. 반응은 고온, 예를 들면 40℃ ~ 100℃, 바람직하게는 50℃ ~ 70℃, 가장 바람직하게는 60℃에서 수행할 수 있다.

화학식 V의 화합물은 오르토 지향 금속화 반응 (*J. Org. Chem.* 20001, 66, 3662-3670)에 의해 생성하는 것이 적합하다. 이 경우, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물을 리티에이션 시약, 예컨대 N-부틸 리튬과 반응시킨 후, 포르밀화제, 예컨대 하기 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 생성된다.

화학식 VII

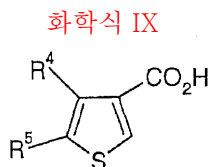


화학식 VIII

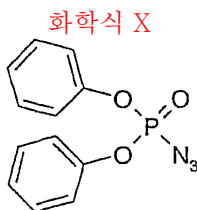


상기 화학식에서, R⁴와 R⁵는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같고, R¹²는 화학식 III와 관련하여 정의된 바와 같으며, R⁹와 R¹⁰는 알킬기, 특히 C₁₋₄의 저급 알킬기, 예컨대 메틸이다. 리티에이션 시약과의 반응은 -100℃ ~ 0℃, 바람직하게는 -80℃ ~ -10℃ 사이의 저온에서, 테트라하이드로퓨란 (THF)과 같은 유기 용매 중에서 수행하는 것이 적절하다. 그 후, 포르밀화제의 첨가 역시 저온에서 수행하는 것이 적절하나, 이 경우는 -20℃ ~ 0℃의 온도가 적당하다.

화학식 VII의 화합물은 화학식 R¹⁴OH (여기서, R¹⁴는 화학식 ii와 관련하여 정의된 바와 같음)의 알코올의 존재 하에 하기 화학식 IX의 화합물을 컬티우스(Curtius) 전위 반응으로 처리하여 생성되는 것이 적절하다.

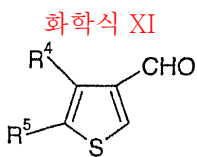


상기 식에서, R⁴와 R⁵는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다. 이 반응에서, 화학식 IX의 화합물이 산 기가 카보닐 아지드로 전환되고, 하기 화학식 X의 디페닐포스포릴아지드와 반응하여, 상기 카보닐 아지드는 이소시아네이트를 거쳐 소정 아미드로 열 분해된다:



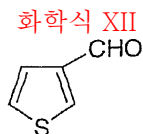
적당한 반응 조건은 아래의 표에 설명하였다. 이 반응은 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 실시하는 것이 적절하다..

알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨과 같은 염기 존재 하에 과망간산칼륨과 같은 산화제를 사용하여 화학식 XI의 화합물을 산화시켜 화학식 IX의 화합물을 제조하는 것이 적절하다:



상기 식에서, R⁴와 R⁵는 화학식 I과 관련해 정의된 바와 같다. 이 반응은, 예컨대 10℃ ~ 80℃ 적당하게는 약 40℃의 온건한 온도에서 수성 용매 중에서 실시하는 것이 적절하다.

R⁴와 R⁵가 할로젠인 화학식 XI의 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물의 할로젠 반응에 의해 제조할 수 있다:



적당하게는, 디클로로메탄같은 유기 용매 중에서 염소 및 삼염화알루미늄과 같은 할로젠화제를 사용하여 실시한다.

화학식 II, III, V 및 VII의 화합물은 신규하며, 본 발명의 추가의 태양을 형성한다.

화학식 IV, VI, VIII, IX, X, XI 및 XII의 화합물은 공지된 화합물이거나 또는, 종래 방법에 의하여 공지 화합물로부터 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 약학적 물질, 특히 제WO 02/20530호와 제EP-A-1088824호에 개시된 바와 같은 글리코젠 인산화 효소 활성을 갖는 화합물의 제조에 사용하는 것이 적절하다.

따라서, 추가적 태양에서, 본 발명은 R⁶가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조를 위해 상기 개시한 방법으로서, 화학식 XIII 화합물의 아민과 얻은 화학식 I의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 XIV의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내가 수분해 가능한 이의 에스테르를 생성시키는 단계를 더 포함하는 방법을 제공한다:



상기 식에서, R¹⁴는 수소와 C₁₋₈ 알킬에서 선택되고,

m은 0 ~ 4 사이의 정수이고,

각각의 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설펜아미드, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄ 알킬)₂카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설펜아미드, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜아미드, C₁₋₆ 알킬설펜아미노, C₁₋₆ 알킬설펜-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₃₋₈ 시클로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬C₁₋₆ 알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆ 알킬, 복소환기와 (복소환기)C₁₋₆ 알킬에서 선택되며; R¹⁵은 P로부터 선택된 1 이상의 기에 의하여 탄소상에서 임의 치환될 수 있고, 상기 복소환기가 -NH- 부분을 포함할 경우, 질소는 R에서 선택된 기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R¹⁶는 동일하거나 상이하고 수소 및 C₁₋₆ 알킬에서 선택되며;

R¹⁷은 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설펜아미드, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄ 알킬)₂카바모일, N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알콕시)카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때, a는 0 에서 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설펜아미드, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜아미드, 설펜아미드아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설펜아미드아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜아미드아미노, C₁₋₆ 알킬설펜아미노, C₁₋₆ 알킬설펜아미노카보닐, C₁₋₆ 알킬설펜-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노 그리고 기 -E-F-G-H 기에서 선택되는데;

상기 식에서, E 및 G는 직접 결합, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -NR^a-, -NR^aC(O)-, -C(O)NR^a-, -SO₂NR^a-, -NR^aSO₂-, -NR^aC(O)NR^b-, -OC(O)NR^a-, -NR^aC(O)O-, -NR^aSO₂NR^b-, -SO₂NR^aC(O)- 및 -C(O)NR^aSO₂- 중에서 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b는 수소 또는 V에 의해 임의 치환될 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

F는 직접 결합 또는 1 이상의 Q에 의해 선택적으로 치환될 C₁₋₆ 알킬렌이고;

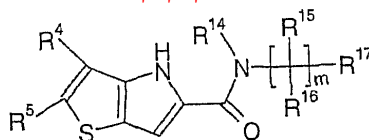
H는 아릴, C₃₋₈ 시클로알킬 및 복소환기에서 선택되고; H는 S로부터 선택된 1 이상의 기에 의하여 탄소상에 임의 치환될 수 있고, 상기 복소환기가 -NH- 부분을 포함할 경우 질소는 T에서 임의 치환될 수 있으며;

P, S 및 Q는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설펜아미드, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂카바모일, N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알콕시)카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설펜아미드, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜아미드, C₁₋₆ 알킬설펜아미노, C₁₋₆ 알킬설펜-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴 및 복소환기에서 독립적으로 선택되고; P, S 및 Q는 V에서 선택된 1 이상의 기에 의하여 탄소상에서 독립적으로 임의 치환되며, 상기 복소환기가 -NH- 부분을 포함할 경우 질소는 U에서 임의 치환되고;

V는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설펜아미드, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, 아세틸아미노, N-메틸카바모일, N-에틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, N,N-디에틸카바모일, N-메틸-N-에틸카바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸설펜아미드, 에틸설펜아미드, 메틸설펜아미드, 에틸설펜아미드, N-메틸설펜아미드, N-에틸설펜아미드, N,N-디메틸설펜아미드, N,N-디에틸설펜아미드, N-메틸-N-에틸설펜아미드, 모르폴리노, 모르폴리노카보닐, N-벤질카바모일, 및 4-히드록시피페리디노카보닐에서 선택되며;

R, T 및 U는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알카노일, C₁₋₄ 알킬설펜아미드, C₁₋₄ 알콕시카보닐, 카바모일, N-(C₁₋₄ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄ 알킬)카바모일, 페닐, 벤질, 벤질옥시카보닐, 벤조일 및 페닐설펜아미드에서 독립적으로 선택되고, R, T 및 U는 V에서 선택된 1 이상의 기에 의하여 탄소상에서 독립적으로 임의 치환될 수 있다.

화학식 XIV



상기 식에서, R^4 , R^5 , R^{15} , R^{16} , R^{17} 그리고 m 은 위에서 정의된 것과 같다.

화학식 XIV의 화합물의 구체적 예는 제WO 02/20530호에 개시된 바와 같은, R^{14} 가 수소인 화합물이다. 예를 들면, 화학식 XIV의 적당한 화합물은 R^4 와 R^5 가 상기 정의된 바와 같고, R^{14} 가 수소이며, m 은 0이고 R^{17} 는 -E-F-G-H 기인 화합물이거나 또는 이의 약학적 허용 염인데,

상기 식에서 E, F 및 G는 각각 직접 결합이고;

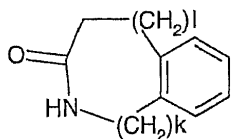
H는 벤젠 고리에 임의 융합된 C_{3-12} 시클로알킬이며, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 우레이도, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일옥시, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, N -(C_{1-6} 알킬)카바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂카바모일, N -(C_{1-6} 알킬)- N -(C_{1-6} 알콕시)카바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a (이때 a는 0 ~ 2 임), C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐아미노, N -(C_{1-6} 알킬)설파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂설파모일, C_{1-6} 알킬설폰아미노, C_{1-6} 알킬설폰-N-(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴 그리고 헤테로사이클릴 기에서 독립적으로 선택된 1 이상의 S에 의해 탄소상에서 임의 치환될 수 있으며; S는 V에서 선택된 1 이상의 기에 의하여 탄소상에서 임의 치환되고;

V는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N -메틸- N -에틸아미노, 아세틸아미노, N -메틸카바모일, N -에틸카바모일, N,N -디메틸카바모일, N,N -디에틸카바모일, N -메틸- N -에틸카바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸설피닐, 에틸설피닐, 메실, 에틸설폰, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, N -메틸설파모일, N -에틸설파모일, N,N -디메틸설파모일, N,N -디에틸설파모일, N -메틸- N -에틸설파모일, 모르폴리노, 모르폴리노카보닐, N -벤질카바모일, 및 4-히드록시피페리디노카보닐에서 선택된다.

화학식 XIV의 다른 적당한 화합물은 R^4 및 R^5 가 상기 정의된 바와 같고, R^{14} 가 수소이며, m 은 0이 R^{17} 는 -E-F-G-H기인 화합물이거나 또는 이의 약학적 허용 염 또는 이의 생체내 가수분해 가능한 에스테르인데;

상기 식에서 E, F 및 G는 각각 직접 결합이고,

H는 하기 화학식의 환식 아미드이다:



상기 식에서, 결합 부분은 카보닐 기에 인접한 탄소 원자이고 ($k+1$)의 합이 1, 2 또는 3이 되도록, k 는 0, 1 또는 2이며, l 은 0, 1 또는 2이며 k 또는 l 에 의해 결정되는 탄소중 하나는 황으로 치환될 수 있고, H는 S에서 선택된 기에 의해 방향족 환에 인접한 탄소 원자상에서 임의 치환되며, S는 T로부터 선택된 기에 의해 질소 상에서 독립적으로 임의 치환되고;

S는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 우레이도, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일옥시, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, N -(C_{1-6} 알킬)카바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂카바모일, N -(C_{1-6} 알킬)- N -(C_{1-6} 알콕시)카바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐아미노, N -(C_{1-6} 알킬)설파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂설파모일, C_{1-6} 알킬설폰아미노, C_{1-6} 알킬설폰-N-(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴 및 복소환기에서 선택되며; S는 V에서 선택된 1 이상의 기에 의하여 탄소상에서 독립적이고 임의 치환될 수 있고, 상기 복소환기가 -NH- 부분을 포함할 경우, 질소는 U에서 임의 치환될 수 있으며;

T 및 U는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬설폰, C_{1-4} 알콕시카보닐, 카바모일, N -(C_{1-4} 알킬)카바모일, N,N -(C_{1-4} 알킬)카바모일, 페닐, 벤질, 벤질옥시카보닐, 벤조일 및 페닐설폰에서 독립적으로 선택되고, R, T 및 U는 독립적으로 V에서 선택된 1 이상의 기에 의해 탄소상에서 독립적으로 V에 치환될 수 있으며;

V는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N -메틸- N -에틸아미노, 아세틸아미노, N -메틸카바모일, N -에틸카바모일, N,N -디메틸카바모일, N,N -디에틸카바모일, N -메틸-

N-에틸카바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 메실, 에틸설포닐, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, *N*-메틸설퍼모일, *N*-에틸설퍼모일, *N,N*-디메틸설퍼모일, *N,N*-디에틸설퍼모일, *N*-메틸-*N*-에틸설퍼모일, 모르폴리노, 모르폴리노카보닐, *N*-벤질카바모일 및 4-히드록시피페리디노카보닐에서 선택된다.

화합식 XIV의 화합물의 다른 예는 R^{14} 가 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소, 할로 또는 C_{1-6} 알킬에서 선택된 화합물이거나, 또는 이의 약학적 허용 염인데,

m 은 1이고; R^{15} 는 수소 또는 아릴 C_{1-6} 알킬이며, R^{16} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고 R^{17} 는 -E-F-G-H기에서 선택되며; 상기 식에서, E, F와 G는 독립적인 직접 결합이고;

H는 한 개 이상의 질소 원자와 산소 및 황으로부터 선택된 한 개 또는 두 개의 고리 원자를 포함한 5원 불포화 복소환기이고 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설퍼모일, 우레이드, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일옥시, *N*-(C_{1-6} 알킬)아미노, *N,N*-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, *N*-(C_{1-6} 알킬)카바모일, *N,N*-(C_{1-6} 알킬)₂카바모일, *N*-(C_{1-6} 알킬)-*N*-(C_{1-6} 알콕시)카바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a (이때 a는 0 ~ 2 임), C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐아미노, *N*-(C_{1-6} 알킬)설퍼모일, *N,N*-(C_{1-6} 알킬)₂설퍼모일, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐-*N*-(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{3-8} 시클로알킬 및 아릴 기에서 독립적으로 선택된 1 이상의 S기에 의해 탄소상에서 임의 치환될 수 있다.

다른 구체적인 예로는 화합식 XIV의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하는데, 상기 식에서, R^{14} 는 수소이고, R^4 및 R^5 는 수소, 할로 또는 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되며,

m 은 0이고 R^{17} 은 -E-F-G-H기이며;

이 때, E는 직접 결합이고;

F는 메틸렌이며;

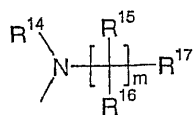
G는 -C(O)NR^a-이고, R^a는 수소 또는 V기에 의해 임의 치환되는 C_{1-6} 알킬에서 선택되고;

H는 S로부터 선택된 1 이상의 기에 의해 탄소상에서 임의 치환될 수 있는 아릴이며;

S는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설퍼모일, 우레이드, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일옥시, *N*-(C_{1-6} 알킬)아미노, *N,N*-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, *N*-(C_{1-6} 알킬)카바모일, *N,N*-(C_{1-6} 알킬)₂카바모일, *N*-(C_{1-6} 알킬)-*N*-(C_{1-6} 알콕시)카바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐아미노, *N*-(C_{1-6} 알킬)설퍼모일, *N,N*-(C_{1-6} 알킬)₂설퍼모일, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐-*N*-(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴 및 복소환기에서 선택되고; S는 V에서 선택된 1 이상의 기에 의해 탄소상에서 독립적으로 임의 치환될 수 있으며;

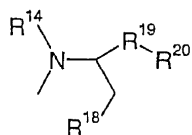
V는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설퍼모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, *N*-메틸-*N*-에틸아미노, 아세틸아미노, *N*-메틸카바모일, *N*-에틸카바모일, *N,N*-디메틸카바모일, *N,N*-디에틸카바모일, *N*-메틸-*N*-에틸카바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 메실, 에틸설포닐, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, *N*-메틸설퍼모일, *N*-에틸설퍼모일, *N,N*-디메틸설퍼모일, *N,N*-디에틸설퍼모일, *N*-메틸-*N*-에틸설퍼모일, 모르폴리노, 모르폴리노카보닐, *N*-벤질카바모일 및 4-히드록시피페리디노카보닐에서 선택된다.

화합식 XIV의 화합물은

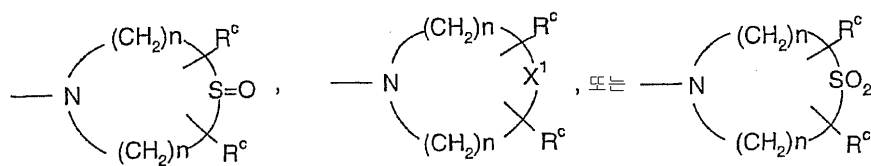


기가 하기의 화합식 ii의 기인 화합물이다:

화합식 ii



상기 식에서 R^{14} 는 상기 정의한 바와 같고, R^{18} 는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이며, R^{19} 는 결합 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 기이고, R^{20} 는 A가 NR^dR^d , $-\text{NR}^a\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 또는 하기 화학식인 $-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ 기 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ 기이다:



R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 알킬이고;

R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

R^c 는 독립적으로 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, 또는 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 이고; n 은 1 ~ 3이며,

X^1 는 NR^a , $-\text{CH}_2-$, O 또는 S이다.

아릴 및 헤테로아릴 기 Q 및 R^d 의 치환기의 예는 수소, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, 모노 또는 디- $(\text{C}_{1-8}$ 알킬)아미노, 니트로, 시아노, 카르복시 또는 C_{1-8} 알킬 에스테르를 포함한다.

이제 본 발명은 실시 예를 통하여 상세히 개시될 것이며, 특별한 언급이 없으면;

(i) 온도는 섭씨(°C) 온도이고, 아르곤과 같은 불활성 기체 하에서 실온 또는 상온, 즉 $18^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ 범위의 온도에서 실시하였다;

(ii) 유기 용매는 무수 황산 마그네슘 상에서 건조 시켰고, 용매의 건조는 60°C 이하의 조 온도로 감압하에 (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) 회전 증발기를 사용하여 용매를 증발시켰다;

(iii) 크로마토그래피는 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피를 의미하며; 상에서 박층의 크로마토그래피 (TLC)를 실시하였다;

(iv) 일반적으로, 반응 경과를 TLC를 따랐고, 반응 시간은 예시의 목적으로만 개재되어 있다;

(v) 수율은 예시를 위한 것이며 반드시 공들인 과정 개발에 의해서 얻을 수 있는 것은 아니며; 더 많은 물질이 필요할 경우에는 제조를 반복하였다;

(vi) 주어진, NMR 자료는 주요 진단 양자의 델타 값의 형태이고, 국제적 표준인 테트라메틸실란 (TMS)을 기준으로 하는 ppm 단위로 나타내, 용매로는 중수소로 치환된 디메틸 설펍사이드 ($\text{DMSO}-d_6$) 또는 중수소화된 클로로포름 CDCl_3 을 포함하는 (문헌에 나와있는) 다른 용매 등을 사용하여 300 MHz에서 측정하였다;

(vii) 화학 기호는 통상적인 의미로 사용하였고; SI 단위와 기호가 사용되었다;

(viii) 감소된 압력은 파스칼 (Pa) 단위의 절대 압력으로 나타내었고; 증가된 압력은 바 단위의 게이지 압력으로 나타내었다;

(ix) 용매의 비율은 부피 단위로 나타내었다: 부피 (v/v);

(x) 질량 스펙트럼 (MS)은 직접 노출된 탐침을 사용하여 화학적 이온화 (CI) 모드로서 70 전자 볼트의 전자 에너지로 얻었는데 여기서 나타내는 이온화는 전자 충격 (EI), 빠른 원자 충격 (FAB) 또는 전기분무 (ESP)에 의한 것이며; 값은 m/z로 표시되고; 일반적으로, 모 질량을 나타내는 이온만을 기록하였고, 특별한 언급이 없으면 값은 (M-H)로 표시하였다;

다음의 약어가 사용되었다:

DMSO = 디메틸설펍사이드

DCM = 디클로로메탄

THF는 테트라하이드로퓨란

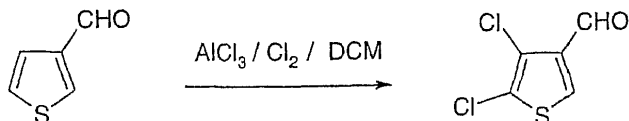
HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피

DMF는 디메틸포름아미드

THF는 테트라하이드로퓨란

실시예

단계 1



티오펜-3-카르보알데히드 (11.2 g, 0.1 M)를 디클로로메탄 (400 ml)에 용해시키고 5℃로 냉각시켰다. 온도가 10℃ 이상 상승하지 않도록 알루미늄 클로라이드 (33.25 g, 0.25 M)를 부분씩 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 온도를 15℃로 올리고 염소 기체를 반응물 속으로 서서히 버블링 시켰다. 얼음/물 냉각으로 온도를 15℃ ~ 20℃ 사이로 유지하고 반응은 혼합물이 >70%의 4,5-디클로로티오펜-3-카르보알데히드를 포함할 때까지 HPLC에 의해 진행된다.

반응 혼합물을 얼음물 (1000 ml)에 붓고, 유기 층을 분리하였다. 추가량의 디클로로메탄 (3x200 ml)으로 수성층을 추출하고, 수거한 추출물을 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척한 후 황산 마그네슘으로 건조시키고, 증발시켜 생성된 짙은 색의 오일을 정지시켜 결정화하였다. 헥산으로 재결정하여 정제하였더니 담갈색의 침상 결정으로 4,5-디클로로티오펜-3-카르보알데히드 (14 g, 78%)가 수득되었다. ^1H NMR (300MHz, d^6 -DMSO) 9.9 (s, 1H), 8.0 (s, 1H)

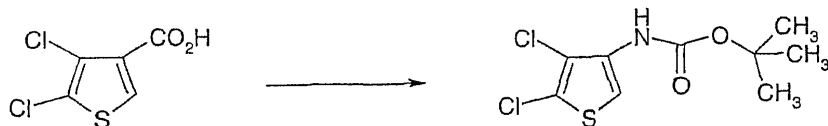
단계 2



NaOH (0.47 g)를 H₂O (8 ml)에 용해시키고, 단계 1 (1.42 g)에서 얻은 4,5-디클로로티오펜-3-카르보알데히드를 1 분량 첨가하여 현탁액을 얻었다. 반응 현탁액을 40℃ 수조에서 가열하면서 약 25분에 걸쳐 KMnO₄ (1.24 g)을 첨가하였다. 첨가가 끝난 후 15분간 더 교반하면서 수조의 온도를 50℃까지 올렸다.

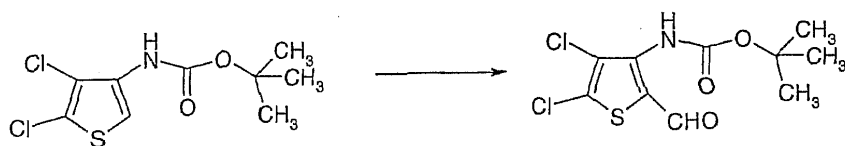
냉각 없이 갈색 침전물을 여과하고 (나일론 필터) H₂O로 세척하였다. 담황색의 맑은 반응 용액에 농축 수소 염산으로 넣어 산성화하여 짙은 백색의 현탁액을 얻었다. 백색의 고체를 여과하고, H₂O로 세척한다. 고체를 에틸 아세테이트와 디클로로메탄의 혼합물에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 여과하고 감압 하에 증발시켜 소정 생성물인 4,5-디클로로티오펜-3-카르복실산 (1.34 g)을 백색고체로 얻었다. 디클로로메탄을 이용하여 수성 모액으로부터 추가 생성물을 추출하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 감압 하에 증발시켜, 소정 4,5-디클로로티오펜-3-카르복실산 0.19 g을 백색 고체로 더 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) 13.23 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H); ESP⁻ 195.12

단계 3



아르곤 대기 하에서 4,5-디클로로티오펜-3-카르복실산 (10.91 g)을 따뜻한 무수 *tert*-부탄올 (60 ml)에 용해시킨 다음, 트리에틸아민 (7.76 ml)을 첨가한 다음 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA) (11.99 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 천천히 가열하면서 12 시간 동안 환류시킨다. 냉각시킨 후 반응 혼합물을 H₂O (~300 ml)에 분는다. 생성된 짙은 색의 현탁액을 여과하고, 고체를 H₂O로 세척한 후 흡인 하에서 갈색 가루로 건조시켰다. 이것을 디에틸 에테르에 용해시키고 용액을 MgSO₄에 건조시킨 후, 여과하고 증발시켰다. 실리카 겔의 크로마토그래피 (용리액 구배: 이소헥산에서 CH₂Cl₂로)로 담황색 고체인 *tert*-부틸 (4,5-디클로로-3-티에닐)카바메이트를 얻었다. 수율 12.05 g (78%). ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.30 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H)

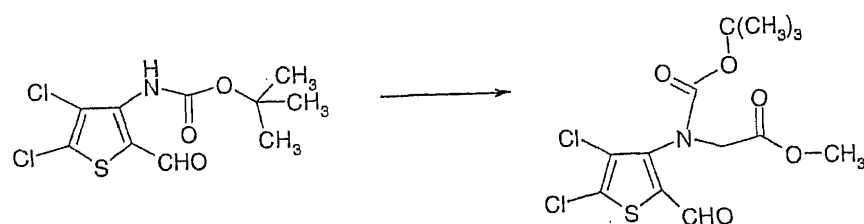
단계 4



단계 3 (445 mg)의 생성물을 아르곤 대기 하에서 테트라하이드로퓨란 (THF)에 용해시키고, 무수 얼음/아세트론 조에서 냉각시켰다. N-부틸 리튬 (헥산 중 1.6M) (2.5 ml)을 한 방울씩 첨가하고 반응물을 이 온도에서 약 35분간 반응시킨 후, 온도를 -10°C (외부 용기 온도)로 올려 15분간 반응시킨다. 그 후, 디메틸포름아미드 (0.25 ml)를 한 방울씩 첨가하고, 상온으로 올리기 전에 30 분간 10°C 로 유지시킨다. 후에 상온으로 유지시키서 밤새 반응물을 교반한다.

포화 염화나트륨 수용액을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분리하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 실리카 겔의 크로마토그래피 (용리액 구배: 이소헥산에서 CH_2Cl_2)로 담황색 고체로서 *tert*-부틸 (4,5-디클로로-2-포르밀-3-티에닐)카바메이트를 얻었다. 수율 0.31 g (63%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 10.01 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 1.52 (s, 9H); ESP^- 294.07

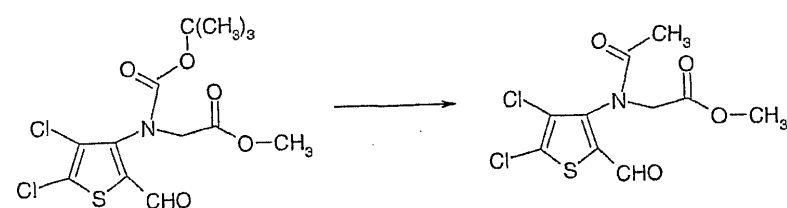
단계 5



단계 4의 생성물 (300 mg)은 아르곤 대기 하에서 무수 DMF (2 ml)에 용해시키고, KHCO_3 (102 mg)를 첨가한 다음 메틸 브로모아세테이트 (96 ml)와 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 3시간 반 동안 60°C 로 가열하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 추가의 KHCO_3 (51 mg)와 메틸 브로모아세테이트 (48 μl)를 첨가한 후 1 시간 반 동안 60°C 로 가열하였다.

반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 H_2O 로 분리하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 주황색 맑은 오일을 수득하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액 구배: 이소헥산에서 CH_2Cl_2 , 이어서 Et_2O)로 맑은 황색 오일로서 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-(4,5-디클로로-2-포르밀-3-티에닐)글리시네이트를 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) (회전 이성질체의 2:1 혼합물로 존재) 10.13 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) (주된 회전 이성질체); 10.05 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.50 (s, 9H) (부 회전 이성질체)

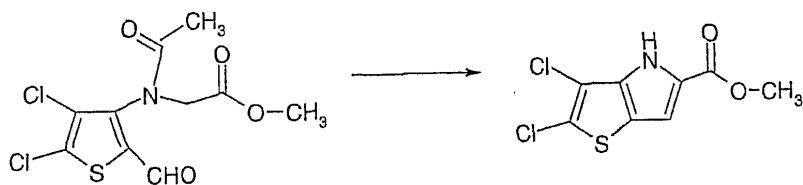
단계 6



아르곤 대기 하에서, 단계 5의 생성물 (746 mg)을 아세트산 (5 ml)에 용해시키고 무수 아세트산 (0.41 ml)을 첨가하였다. 21 시간 동안 120°C 에서 가열한 후, 반응물을 감압 하에 증발시키고, 잔여물을 CH_2Cl_2 와 중탄산나트륨 수용액으로 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조 시키고, 여과한 후 감압 하에 증발시켰다.

유기층을 MgSO_4 상에서 건조 시키고, 여과한 후 감압 하에 증발시켰다. 실리카 겔 상 크로마토그래피 (용리액 구배: 이소헥산에서 CH_2Cl_2 , 이어서 Et_2O : CH_2Cl_2 (3:97))로 맑은 황색 오일로서 메틸 *N*-아세틸-*N*-(4,5-디클로로-2-포르밀-3-티에닐)글리시네이트를 수득하였다 (34 mg). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 10.22 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

단계 7



아르곤 대기 하에서 단계 6의 생성물 (103 mg)과 K_2CO_3 (70 mg)을 혼합한 후, 무수 DMF (1 ml)를 첨가하였다. 현탁액은 즉시 적색으로 변화하였다. 실온에서 2 시간 후, 165 분 동안 온도를 $60^\circ C$ 로 올렸다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다.

생성물은 단계 6에 개시한 바와 같은 절차대로 진행하여 반응을 종결하고, 유기 상은 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액 구배: 이소헥산에서 CH_2Cl_2 , 이어서 Et_2O)로 백색 고체로서 메틸 2,3-디클로로-4H-티에노[3,2-*b*]피롤-5-카르복실레이트를 수득하였다 (37 mg)(45%). 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) 12.86 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.86 (s, 3H); ESP^- 248.04

단계 8



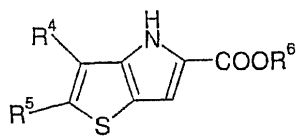
단계 7의 에스테르 (1.03 g)는 메탄올 (7.5 ml)에 현탁시키고, $60^\circ C$ 로 가열하였다. H_2O 중 LiOH (346 mg, 2 eq) 용액에 주황색 현탁액을 한 방울씩 첨가하였다. 첨가가 끝난 후에, 현탁액을 1 시간 동안 가열하면서 환류시켰는데, 이 때 맑은 주황색 용액이 되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 거의 건조될 때까지, 농축한 후, 2 M 수성 염산으로 산성화 시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (두 번). 에틸 아세테이트 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 여과하고 감압 하에서 증발시켰다. 남아있는 MeOH은 톨루엔과 공비 증류시켜 제거하고 회백색 고체로서 소정 2,3-디클로로-4H-티에노[3,2-*b*]피롤-5-카르복실산을 얻었다 (0.98 g, 100%). 1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) 12.79 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.86; ESP^- 234.21

(57) 청구의 범위

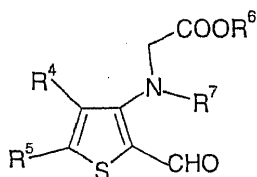
청구항 1.

하기 화학식 II의 화합물을 고리화시키고, 그 후 필요할 경우 임의의 보호기 R^6 를 제거하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 I



화학식 II



상기 화학식에서, R^4 및 R^5 는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 셀카모일, 우레이도, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일옥시, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, N -

(C₁₋₆ 알킬)카바모일, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이 때, a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, *N*-(C₁₋₆ 알킬)설펜모일, *N,N*-(C₁₋₆ 알킬)₂설펜모일, C₁₋₆ 알킬설펜포닐아미노 그리고 C₁₋₆ 알킬설펜포닐-*N*-(C₁₋₆ 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되며; R⁶는 수소 또는 보호기이고; R⁷는 질소 보호기이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R⁷는 하기 화학식 i의 기인 것인 방법:

화학식 i



상기 화학식에서, R⁸는 탄소 수가 1 ~ 6인 직쇄형 알킬기이다.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카르복시, 카바모일, 설펜모일, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일 및 C₁₋₆ 알카노일옥시에서 독립적으로 선택되는 것인 방법.

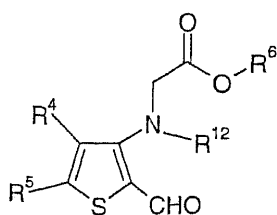
청구항 4.

제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물.

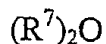
청구항 5.

제4항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV와 산성 조건 하에서 반응시키는 것을 포함하는 것인 방법:

화학식 III



화학식 IV



상기 화학식에서, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같고, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같고, R¹²는 지향 질소 보호기이다.

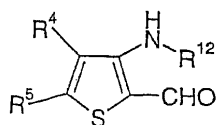
청구항 6.

제5항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물.

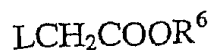
청구항 7.

하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 제6항에 의한 화합물의 제조 방법:

화학식 V



화학식 VI



상기 화학식에서, R^4 및 R^5 는 제1항에서 정의된 바와 같고, R^{12} 는 화학식 III와 관련하여 정의된 바와 같고, L은 이탈기이다.

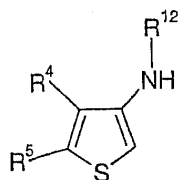
청구항 8.

제7항에서 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물

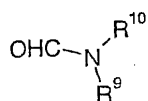
청구항 9.

하기 화학식 VII의 화합물을 N-부틸 리튬과 같은 리티에이션 시약과 반응시키고, 그 후 화학식 VIII의 화합물과 같은 포름일화 시약과 반응시키는 것을 포함하는, 제8항에 의한 화합물의 제조 방법:

화학식 VII



화학식 VIII



상기 화학식에서, R^4 및 R^5 는 제1항에 정의된 바와 같고, R^9 및 R^{10} 는 알킬기, 특히 C_{1-4} 저급 알킬기, 예컨대 메틸이고, R^{12} 는 화학식 III에 관련하여 정의된 바와 같다.

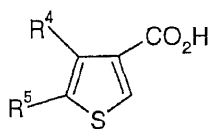
청구항 10.

제9항에서 정의된 바와 같은 화학식 VII의 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 화학식 $R^{12}\text{OH}$ (여기서, R^{12} 는 제5항에서 정의된 바와 같음)의 알코올의 존재 하에 화학식 IX의 화합물을 켈티우스(Curtius) 전위 반응으로 처리하는 것을 포함하는 것인 방법:

화학식 IX

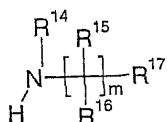


상기 화학식에서, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다.

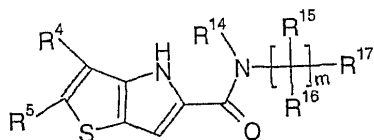
청구항 12.

제1항에 있어서, 얻은 화학식 I의 화합물을 하기 화학식 XIII의 아민과 반응시켜 하기 화학식 XIV의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 이의 생체내 가수분해 에스테르를 생성하는 것을 포함하는, R⁶가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 것인 방법:

화학식 XIII



화학식 XIV



상기 화학식에서, R¹⁴은 수소 또는 C₁₋₈ 알킬에서 선택되고;

m은 0 ~ 4 의 정수이고;

각각의 R¹⁵는 동일하거나 상이하며, 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄ 알킬)₂카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설파모일, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설파모일, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₃₋₈ 시클로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬C₁₋₆ 알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆ 알킬, 복소환기 및 (복소환기)C₁₋₆ 알킬로부터 선택되며; R¹은 탄소상에서 P로부터 선택된 1 이상의 기들에 의해 임의로 치환될 수 있고, 복소환기가 -NH- 부분을 포함한다면, 질소는 R로부터 선택된 기에 의하여 임의로 치환될 수 있으며;

각각의 R¹⁶은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R¹⁷는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄ 알킬)₂카바모일, N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알콕시)카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설파모일, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설파모일, 설파모일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설파모일아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설파모일아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노카보닐, C₁₋₆ 알킬설포닐-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노 및 기 -E-F-G-H로부터 선택되고;

E 및 G는 직접 결합, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -NR^a-, -NR^aC(O)-, -C(O)NR^a-, -SO₂NR^a-, -NR^aSO₂-, -NR^aC(O)NR^b-, -OC(O)NR^a-, -NR^aC(O)O-, -NR^aSO₂NR^b-, -SO₂NR^aC(O)- 및 -C(O)NR^aSO₂-로부터 독립적으로 선택되고; R^a 및 R^b는 기 V에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 수소로부터 독립적으로 선택되고;

F는 직접 결합 또는 1 이상의 Q에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌이고;

H는 아릴, C₃₋₈ 시클로알킬 및 복소환기에서 선택되며; H는 탄소상에서 S로부터 선택된 1 이상의 기들에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 복소환기가 -NH- 부분을 포함한다면, 질소는 T에서 선택된 기로 임의로 치환될 수 있으며;

P, S 및 Q는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 우레이도, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알카노일, C₁₋₆ 알카노일옥시, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂아미노, C₁₋₆ 알카노일아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂카바모일, N-(C₁₋₆ 알킬)-N-(C₁₋₆ 알콕시)카바모일, C₁₋₆ 알킬S(O)_a (이때, a는 0 ~ 2 임), C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)설파모일, N,N-(C₁₋₆ 알킬)₂설파모일, C₁₋₆ 알킬설폰아미노, C₁₋₆ 알킬설폰-N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴 및 복소환기에서 독립적으로 선택되고; P, S 및 Q는 탄소상에서 V로부터 선택된 1 이상의 기들에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있고, 복소환기가 -NH- 부분을 포함한다면 질소는 U로부터 선택된 기로 임의로 치환될 수 있으며;

V는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, 아세틸아미노, N-메틸카바모일, N-에틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, N,N-디에틸카바모일, N-메틸-N-에틸카바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸설피닐, 에틸설피닐, 메실, 에틸설폰, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, N-메틸설파모일, N-에틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, N,N-디에틸설파모일, N-메틸-N-에틸설파모일, 모르폴리노, 모르폴리노카보닐, N-벤질카바모일 및 4-히드록시피페리디노카보닐에서 선택되며;

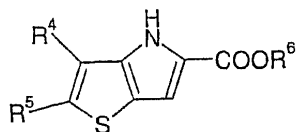
R, T 및 U는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알카노일, C₁₋₄ 알킬설폰, C₁₋₄ 알콕시카보닐, 카바모일, N-(C₁₋₄ 알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄ 알킬)카바모일, 페닐, 벤질, 벤질옥시카보닐, 벤조일 및 페닐설폰에서 독립적으로 선택되고, R, T 및 U는 탄소상에서 V로부터 선택된 1 이상의 기에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

요약

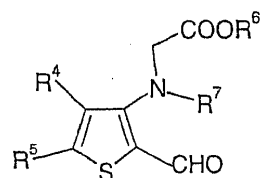
본 발명은 신규한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

하기 화학식 II의 화합물을 고리화시키고, 그 후 필요할 경우 임의의 보호기 R⁶를 제거하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 I



화학식 II



상기 화학식에서, R⁴ 및 R⁵ 명세서에서 정의되었고; R⁶는 수소 또는 보호기이며, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 화학식 I과 관련하여 정의되었고, R⁷은 질소 보호기이다.

신규한 중간체와 이것의 약학적 화합물의 제조에서의 용도로 개시되고 청구된다.