



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2016년06월14일  
(11) 등록번호 10-1630466  
(24) 등록일자 2016년06월08일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)<br/>A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7025218</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2009년03월17일<br/>심사청구일자 2014년02월27일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년11월10일</p> <p>(65) 공개번호 10-2010-0137563</p> <p>(43) 공개일자 2010년12월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/001937</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/124636<br/>국제공개일자 2009년10월15일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>08290364.2 2008년04월11일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>US20050038068 A1*<br/>US7119205 B2<br/>WO2007019914 A1<br/>*는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자<br/>메르크 파텐트 게엠베하<br/>독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250</p> <p>(72) 발명자<br/>크라보 다니엘<br/>프랑스 에프-78500 샤르뜨루빌 아브뉴 줄 빠리 123<br/>르페쁘레 프랑끄<br/>프랑스 에프-91160 롱쥬모 뒤 라모 12<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인코리아나</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 AMP-활성화 단백질 키나아제(AMPK) 활성화제로서의 티에노피리돈 유도체

**(57) 요약**

본 발명은, 화학식 I 의 화합물:



[식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 이 제 1 항에서 정의된 바와 같음],

그의 약제학적 조성물, AMP 아고니스트에 의해 조절되는 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방에서의 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I 의 화합물의 중간체 및 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**알라귀-보제끄 소피**

프랑스 에프-92120 몽루쥬 아브뉴 앙리 기뉴 166

**샤롱 크리스띠**

프랑스 에프-91940 고메-르-샤펠 슈맹 드 라 쥬스  
띠스 1

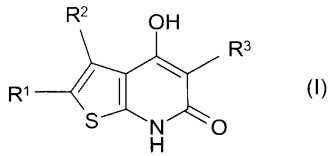
---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

화학식 I 의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



[식 중,

R<sup>1</sup> 은 Hal 를 나타내고,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 는 각각, 서로 독립적으로, Ar 또는 Het 를 나타내고,

Ar 은 페닐, 나프틸을 나타내고, 이들 각각은 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH 및 Het 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있고,

Het 는 N, O 및 S 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 원자를 가진 단환- 또는 이환 방향족 복소환을 나타내고, 이는 Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA 및 CONA<sub>2</sub> 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

A 는, 1 내지 7 개의 H 원자들이 OH, F, Cl 및 Br 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내거나, 또는 3 내지 7 개의 C 원자를 가진 시클로알킬을 나타내고,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타냄]

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup> 이, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub> 및 SO<sub>2</sub>A 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있는 페닐, 나프틸을 나타내거나, 또는 Het 를 나타내는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체.

**청구항 3**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R<sup>3</sup> 이, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub> 및 C(=NH)NHOH 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있는 페닐, 나프틸을 나타내거나, 또는 Het 를 나타내는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체.

**청구항 4**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

Het 가 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴을 나타내는 화합물, 또는 그

의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체.

**청구항 5**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

A 가, 1 내지 7 개의 H 원자가 OH, F, Cl 및 Br 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서,

R<sup>1</sup> 이 Hal 을 나타내고,

R<sup>2</sup> 가, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub> 및 SO<sub>2</sub>A 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있는 페닐, 나프틸을 나타내거나, 또는 Het 를 나타내고,

R<sup>3</sup> 가, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub> 및 C(=NH)NHOH 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있는 페닐, 나프틸을 나타내거나, 또는 Het 를 나타내고,

Het 가 N, O 및 S 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 원자를 가진 단환 또는 이환 방향족 복소환을 나타내고,

A 가, 1 내지 7 개의 H 원자가 OH, F, Cl 및 Br 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

Hal 가 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서, 하기의 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체:

- 2-클로로-4-히드록시-5-(2-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(2-히드록시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(2-벤질옥시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(4-히드록시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(4-(아미노히드록시이미노메틸)페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(4-메틸술폰페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 4-(2-클로로-4-히드록시-3-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-5-일)벤조산,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 4-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,
- N-메틸-4-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- 2-클로로-4-히드록시-5-(3-히드로페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

- 2-클로로-4-히드록시-5-(3-시아노페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3-(아미노히드록시이미노메틸)페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메틸술폴닐페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3-아미노이미노메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온 히드로클로라이드,  
 N-메틸-3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,  
 2-클로로-3-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시-나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-n-부틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-tert-부틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-(2-클로로-4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-5-일)벤조산,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-에톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-벤질옥시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(2-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(2-클로로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(2-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(2,4-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-(2-벤질옥시-4-플루오로페닐)-2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-플루오로페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-(2-벤질옥시-5-플루오로페닐)-2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-(1,4-벤조디옥산-6-일)-2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3,4-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 4-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,  
 2-클로로-3-(푸란-2-일)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-페닐-3-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-페닐-3-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-브로모-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(2-메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-페닐-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-페닐-5-(티오펜-2-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-페닐-5-(티오펜-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메틸옥사졸-5-일)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-5-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(4-메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-5-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(나프트-1-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-에틸페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

- 2-클로로-4-히드록시-3-[4-(1-메틸에틸)페닐]-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-5-페닐-3-(4-프로필페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시-5-클로로나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-3-(1-히드록시나프트-2-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시나프트-2-일)-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 3-[2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산,  
 2-클로로-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-4-메틸-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메톡시-3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4,5-디메틸페닐페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3,4-디플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-에틸-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-플루오로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온.

**청구항 8**

제 1 항에 있어서, 하기의 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 사용가능한 염 또는 그의 입체 이성질체:

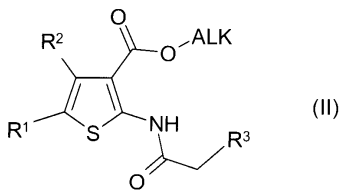
- 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

2-클로로-4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시-나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 N-메틸-3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,  
 2-클로로-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4,5-디메틸페닐페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3,4-디플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-에틸-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,  
 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온.

**청구항 9**

제 1 항, 제 2 항, 및 제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체의 제조 방법으로서,

(i) 화학식 (II) 의 화합물을:



[식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 은 제 1 항에 표시한 의미를 갖고,

ALK 는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬을 나타냄]

염기성 조건 하에 폐환하거나,

(ii) 화학식 I 의 염기 또는 산을 그의 염들 중 한가지로 변환시키거나, 또는

(iii) 상기 (i) 및 (ii)가 둘 다 적용되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제 1 항에 따른 화학식 I 의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약제학적으로 이용가능한 염 또는 입체이성질체, 및 부형제, 보조제 또는 부형제 및 보조제를 함유하는, 대사 증후군, 당뇨, 비만, 암, 염증 또는 심혈관계 질환의 치료를 위한 약제.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

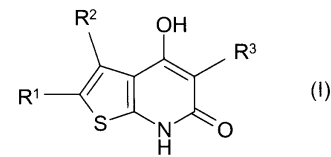
**청구항 15**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 화학식 I 의 AMPK-활성화 단백질 키나아제 (AMPK) 의 활성화제인 티에노피리돈에 관한 것이다.



[0002]

[0003] 본 발명은 또한 당뇨, 대사 증후군, 비만, 암, 염증과 같은 질병의 치료에서의 상기 티에노피리돈의 제조 및 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0004] 본 발명은, 가치있는 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 데에 목적을 둔다.

[0005] 본 발명은 당뇨, 대사 증후군, 비만, 암, 염증과 같은 질병의 치료 및/또는 예방에 유용한 화합물에 관한 것이다.

[0006] 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, AMPK 활성화에 의해 치료될 수 있는 질환 및 장애의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0007] 따라서, 본 발명은 상기 질환의 치료 및/또는 예방에서의 약제 및/또는 약제 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물, 및 상기 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약학물의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도, 및 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물을 그것의 투여가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0008] 놀랍게도, 티에노피리돈 유도체가 AMPK 를 활성화시킨다는 것을 발견했으며; 따라서 상기 화합물들은 당뇨, 대사 증후군, 비만, 암, 염증의 예방 및 치료에 특히 적합하다. 본 발명에 따른 화합물 및 그의 염은 매우 가치있는 약학적 특성을 갖고 있는 동시에, 쉽게 용인된다는 것을 발견했다. 특히, 이들은 AMPK 활성화 유효성을 나타낸다.

[0009] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 중, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼과; 말과, 소과, 개과, 고양이 등에 속할 수 있다. 동물 모델은 인간 질병의 치료용 모델을 제공하므로 실험용 연구에 있어서 중요하다.

[0010] AMPK 는 세포 에너지 항상성의 센서 및 조절인자로서 잘 알려져 있다 (Hardie, D. G. and Hawley, S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited", Bioassays, 23, 1112, (2001), Kemp, B. E. et al., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", Biochem. Soc. Transactions, 31, 162 (2003)). AMP 수준 상승으로 인한 이러한 키나아제의 알로스테릭 활성화는 세포 에너지 고갈 상태에서 일어난다. 얻어지는 표적 효소의 세틴/트레오닌 포스포릴화를 통해, 세포 물질대사는 저 에너지 상태로 적합화 (adaptation) 된다. AMPK 활성화 유도된 변화의 종합적 효과는 ATP 소모 프로세스의 저해 및 ATP 생성 경로의 활성화, 그리고 따라서 ATP 저장소의 재생이다. AMPK 기질의 예에는 아세틸-CoA-카르복실라아제 (ACC) 및 HMG-CoA-리덕타아제가 포함된다 (Carling D. et al., "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", FEBS

Letters, 223, 217 (1987)). ACC 의 포스포릴화 그리고 이에 따른 저해를 통해, 지방산 합성이 감소되고 (ATP-소비), 그리고 동시에 지방산 산화가 증가된다 (ATP-생성). HMG-CoA 리덕타아제의 포스포릴화 및 얻어지는 저해를 통해 콜레스테롤 합성이 감소된다. AMPK의 다른 기질에는 호르몬 감작성 리파아제 (Garton, A. J. et al., "Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism", Eur. J. Biochem., 179, 249, (1989)), 글리세롤-3-포스페이트 아실트랜스퍼라아제 (Muoio D. M. et al., "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", Biochem. J., 338, 783, (1999)), 말로닐-CoA 디카르복실라아제(malonyl-CoA decarboxylase)(Saha A. K. et al., "Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside", J. Biol. Chem., 275, 24279, (2000)) 가 포함된다.

[0011] AMPK 는 또한 간 대사의 조절에서도 역할을 한다. 간에 의한 상승된 글루코로스 생산은 T2D 에서의 과혈당증 가속화의 주된 원인이다 (Saltiel et al., "new perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabet, cell 10, 517-529 (2001 )). 간에서의 글루코네오제네시스는 여러가지 효소들, 예컨대 포스포에놀피루베이트 카르복시 키나아제 (PEPCK) 및 글루코오스-6-포스파타아제-G6Pase) 에 의해 조절된다. AMPK 의 활성화는 간 세포에서의 이들 유전자의 전사를 억제한다 (Lochhead et al, "5-aminoimidazole-4-카르복사미드 riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase, Diabet, 49,896-903 (2000)).

[0012] AMPK 활성화는 또한 일부 기타 유전자 발현에 작용하는 글루코네오제네시스를 하향조절한다. 이러한 유효성은 SREBP-1c (Zhou G. et al., " Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action" J. Clin. Invest., 108, 1167 (2001 )) ChREBP (Kawaguchi T. et al., " mechanism for fatty acids sparing effect on glucose induced transcription: regulation of carbohydrate response element binding protein by AMP-activated protein kinase" J. Biol. Chem. 277, 3829, 이는 (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor-4 (2001)) 또는 HNF-4 typ 1 maturity-onset diabet of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase" Diabet, 50, 1515 (2001) 와 관련) 과 같은 주요 전사 인자를 하향조절하는 그의 능력에 기인하거나, 또는 p300 (Yang W; et al., "Regulation of transcription by AMP-activated protein kinase; Phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" J. Bio). Chem. 276, 38341 (2001)) 및 TORC2 과 같은 전사 보조활성화제의 직접적인 포스포릴화에 기인하는 것일 수 있다.

[0013] AMPK 은 수축-유도성 골격근 글루코오스 흡수에 대한 유망한 후보물질인데, 이는 이것이 AMP 의 상승 및 포스페이트 에너지 저장 생성 감소와 동시에 활성화되기 때문이다 (Hutber et al. "Electrical stimulation inactivates muscle 아세틸 - CoA 카르복실ase and increases AMP- activated protein kinase" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272, E262-E66 (1997)). 더욱이, AMPK 의 AICAR-유도성 활성화는, 글루코오스 흡수를 증가시키는데 (Merrill et al. "AICA Riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273, E1107-E1 112 (1997)) 이는 형질막과 글루코오스 수송자 4 (GLUT4) 의 융합체 형성과 동시에 일어난다 (Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, Diabet, 48, 2D 1667-1671 (1999)). 골격근에서의 키나아제 데드 서브유닛 (dead subunit) 의 과발현은 AICAR 를 사라지게 하나, 수축-자극성 글루코오스 흡수를 부분적으로 악화시킨다 (Mu J. et al. "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle, Mol. Cell. 7, 1085-1094 (2001)). 이러한 발견사실들은 추가적인 경로들이 수축 유도성 글루코오스 흡수를 증대하는 한편, AMPK 가 글루코오스 흡수에 대한 AICAR 의 유효성을 증대한다는 것을 시사한다.

[0014] AMPK 를 활성화시키는 상류 자극에 대한 집중적인 연구에도 불구하고, AMPK-매개성 글루코오스 흡수의 하향 기질(들)에 대한 연구는 부족하다. 더욱 최근의 보고들은 160kDa (AS160) 인 Akt 기질이, 인슐린-자극성 글루코오스 흡수에 수반되는 Akt 의 중요한 하류 기질임을 다시 밝혀냈다. 인슐린에 추가하여, AICAR 에 의한 수축 및 AMPK 의 활성화는 설치류 골격근에서의 AS160 의 증가된 포스포릴화와 연계되어 있다. AS160 의 포스포릴화는, AICAR 처리에 응답하는 AMPK α2 Nick아웃, g3 Nick아웃 및 α2-키나아제 데드 마우스의 골격근에서 악화되어 있거나 또는 사라져 있다 (Treeback et al. AMPK-mediated AS 160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, Diabet (2006)). 이는, 상기 마우스들에서의 골격근에서는 악화된 AICAR-자극성 글루코오스 흡수가 발견된다는 것을 확증한다 (Jorgensen S..B. et al.

Knockout of the  $\alpha 2$  but not  $\alpha 1$  5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-4-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, *J. Biol. Chem.* 279, 1070-1079 (2004)). 따라서, AS160는 골격근에서의 글루코오스 증체에 있어서 AMPK의 하향 표적인 것으로 나타난다. 이러한 모든 대사적 유효성을 취합하면, AMPK가 간 글루코네오제네시스 및 지질 생산을 억제하는 동시에, 증가된 지질 산화를 경유하는 간 지질 축적을 감소시켜, T2D에서의 글루코오스 및 지질 프로파일을 개선한다는 증거가 도출된다.

[0015] 보다 최근에는, 세포뿐 아니라 전신 에너지 대사의 조절에 AMPK가 관여하는 것이 명백해졌다. 지방세포-유도 호르몬 렙틴이 AMPK를 자극하고 그리고 이에 따라 골격근에서 지방산 산화를 증가시키는 것으로 나타났다 (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339, (2002)). 아디포넥틴, 탄수화물 및 지질 대사를 개선시키는 다른 지방세포 유래 호르몬이 간 및 골격근에서 AMPK를 자극하는 것으로 증명되었다 (Yamauchi T. et al., "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002), Tomas E. et al., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation", *PNAS*, 99, 16309, (2002)). 이러한 환경에서의 AMPK의 활성화는 세포 AMP 수준 증가와는 무관하고, 오히려 하나 이상의, 앞으로 상류 키나아제 (upstream kinase)로서 확인되는 것에 의한 포스포틸화에 기인하는 것으로 보인다.

[0016] 상기된 AMPK 활성화의 결과에 대한 지식에 기초하여, AMPK의 생체 내 활성화로부터 매우 유리한 효과가 기대된다. 간에서, 글루코네오제네시스 효소의 발현 감소로, 간 글루코오스 생산량이 감소되고 전체 글루코오스 항상성이 개선되며, 그리고 지질 대사의 중요 효소의 직접 저해 및/또는 발현 감소로, 지방산 및 콜레스테롤 합성이 감소하고 지방산 산화가 증가될 것이다. 골격근에서의 AMPK 자극으로, 글루코오스 흡수 및 지방산 산화가 증가되고, 근세포-내(intra-myocyte) 트리글리세라이드 축적 감소 및 인슐린 작용의 증진으로, 결과적으로 글루코오스 항상성이 개선될 것이다. 마지막으로, 에너지 소비 증가로, 체중이 감소될 것이다. 대사 증후군에서의 이러한 효과의 조합으로, 심혈관 질환 발생의 위험이 크게 감소될 것으로 기대될 것이다.

[0017] 설치류에서의 일부 연구는 이러한 가설을 지지한다 (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1( $\beta$ )-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199, (2002)). 최근까지 대부분의 생체 내 연구는 AMPK 활성인자 AICAR, ZMP의 세포 투과성 전구체에 의존하였다. ZMP는 세포내 AMP 유사체(mimic)로서 작용하고, 그리고 고도의 충분한 수준으로 축적되는 경우, AMPK 활성을 자극할 수 있다 (Corton J. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, 229, 558, (1995)). 그러나, ZMP는 또한 다른 효소의 조절에서 AMP 유사체로서 작용하고, 그리고 이에 따라 특이적인 AMPK 활성인자가 아니다 (Musi N. and Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 119 (2002)). 일부 생체 내 연구를 통해, 비만 및 2형 당뇨병 설치류 모델에서 단기(acute) 및 장기(chronic) AICAR 투여 모두의 유리한 효과가 증명되었다 (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 $\beta$ -D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50,1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-darboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199, (2002)). 예를 들어, 비만 Zucker (fa/fa) 래트에 7주 AICAR 투여하면, 혈장 트리글리세라이드 및 유리 지방산이 감소하고, HDL 콜레스테롤이 증가하고, 그리고 경구 글루코오스 부하 시험(oral glucose tolerance test)으로 평가되는 바와

같이 글루코오스 대사가 정상화된다 (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339, (2002)). ob/ob 및 db/db 마우스 모두에서, 8일 AICAR 투여로 혈당이 35%까지 감소한다 (Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002)). AICAR 에 추가로, 보다 최근에는, 메트포르민의 항당뇨 작용이 이 활성화에 어느 정도까지 의존하는지가 결정되어야 한다고 할지라도, 당뇨병 약물 메트포르민이 고농도에서 AMPK를 생체 내 활성화할 수 있는 것으로 밝혀졌다 (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *The J. of Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001), Musi N. et al., "Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", *Diabetes*, 51, 2074, (2002)). 랩틴 및 아디포넥틴의 경우에서와 같이, 메트포르민의 자극 효과 (stimulatory effect) 는 상류 키나아제의 활성화를 통해 간접적이다 (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *The J. of Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001)).

[0018] 더욱 최근에는, 소분자 AMPK 활성화제가 제기되었다. 이러한 직접적인 AMPK 활성화제는, A-769662 로 명명되며, 티에노피리돈 패밀리의 구성원인데, 생체내에서 혈장 글루코오스 및 트리글리세리드의 감소를 유도한다 (Cool. B. et al., "Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndromes", *cell Metab.*, 3, 403-416, (2006)).

[0019] 약리학 적 개입 (pharmacologic intervention) 에 추가하여, 몇가지 트랜스제닉 마우스 모델이 지난 수년간 개발되었고, 그리고 초반의 결과는 이용가능하게 되었다. 유전자전환 마우스의 골격근에서 우성 음성 AMPK 의 발현으로, 글루코오스 수송 자극에 미치는 AICAR 효과는 AMPK 활성화에 좌우되고 (Mu J. et al., "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia- regulated glucose transport in skeletal muscle", *Molecular Cell*, 7, 1085, (2001)), 따라서 아마도 비-특이적 ZMP 효과에 기인하는 않는 것으로 증명되었다. 다른 조직에서의 유사한 연구가 AMPK 활성화의 결과를 더욱 명확히 하도록 돕는다. AMPK의 약리학 적 활성화는 글루코오스 및 지질 대사를 개선하고 체중을 감소시키면서 대사 증후군에서 유익할 것으로 기대된다. 환자를 대사 증후군으로 판명하기 위해서는, 다섯 가지 다음 기준 중 세 가지가 충족되어야 한다: 130/85 mmHg보다 높은 상승 혈압, 110 mg/dl보다 높은 절식 혈당 (fasting blood glucose), 허리 둘레 40"(남성) 또는 35"(여성)를 넘는 복부 비만, 및 150 mg/dl를 초과하는 트리글리세라이드 증가 또는 40 mg/dl(남성) 또는 50 mg/dl(여성) 미만의 HDL 콜레스테롤 감소에 의해 정의되는 바와 같은 혈액 지질 변화. 따라서, 대사 증후군으로 진단된 환자에서 AMPK 활성화를 통해 달성될 수 있는 조합된 효과로, 이러한 타겟의 이익이 상승될 것이다.

[0020] AMPK 의 자극은 골격근에서 커플링되지 않은(uncoupling) 단백질 3(UCP3)의 발현을 자극하는 것으로 나타났으며 (Zhou M. et al., "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, E622, (2000)), 따라서 반응성 산소 종으로부터의 손상을 방지할 방법이 될 수 있다. 내피 NO 신타아제 (eNOS)는 AMPK 매개 포스포릴화를 통해 활성화되는 것으로 나타났으며 (Chen Z.-P., et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), 따라서 AMPK 활성화가 국부 순환계를 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0021] AMPK 는 mTOR 경로를 조절하는 역할을 담당한다. mTOR 은 세린/트레오닌 키나아제이고, 단백질 합성의 주된 조절자이다. 세포 성장을 저해하고 글루코오스 절식에 의해 유도되는 아포토시스로부터 세포를 보호하기 위해, AMPK 는 Thr-1227 에서 TSC2 를 포스포릴화하고, Ser-1345 는 TSC1 및 TSC2 복합체의 활성을 증가시켜, mTOR 를 저해한다. 추가로, AMPK 는 Thr-2446 에서의 포스포릴화에 의해 mTOR 작용을 저해한다. 따라서, AMPK 는 mTOR 의 활성을 간접적으로 그리고 직접적으로 저해하여, 단백질 합성을 제한한다. AMPK 는 또한 PI3K-Akt 신호전달 경로의 구성적 활성화가 있는 대다수의 암에 대한 치료 표적이 될 수 있다. AICAR 에 의한 각종 암 세포주의 치료는 시험관내 및 생체내 연구에서 모두 세포 증식을 감퇴시켰다 (Giri R; R., "5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase (AMPK)", *J. Biol. Chem.* (2005)). 두가지 보고서는, 메트포르민의 처리와 당뇨병 환자에서의 낮아진 암 위험을 연관시킨다 (Evans J. M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, 330,1304-1305, (2005)).

[0022] AICAR 에 의한 AMPK 의 활성화는 지질형성 효소 FAS 및 ACC 의 발현을 감소시켜, 결과적으로 전립선 암 세포에서의 증식 억제를 제공하는 것으로 나타났다. 대다수의 암 세포는 높은 수준의 FAS 와 연관되어 있는, 드 노보

(de novo) 지방산 합성 속도에서 현저한 증가를 나타낸다. FAS 의 저해는 암 세포 증식을 억제하고, 세포 사멸을 유도한다. 따라서, AMPK 활성화 및 FAS 활성화의 저해는 암의 약학적 치료를 위한 명백한 표적이다.

[0023] 일부 출판물에서, AMPK 활성화제로서의 AICAR 는 항염증 질병을 유발한다는 것을 기재한다. AICAR 는 전염증성 사이토카인 및 매개자들의 생산을 감소시키고 (S. Giri et al. J. Neuroscience 2004, 24:479-487), 래트 모델 및 시험관내에서의 AICAR 는 뇌혈관장벽 (BBB) 을 통과하는 류코사이트의 침투를 제한함으로써 EAE 진행을 감소시키는 것 (N. Nath. Et al. J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad et al. J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) 이 관찰되었으며, 최근에는 AMPK 활성화제가 항염증제로서 작용하며, Krabbe 질환/트위처 질환 (twitcher disease) (유전성 신경학적 장애) 에 치료 잠재성을 가질 수 있다 (S. Giri et al. J. Neurochem. 2008, Mar 19).

[0024] **선행기술**

[0025] US 5,602,144 는 뇌허혈 또는 정신분열병 치료를 위한 티에노피리돈 유도체를 개시한다.

[0026] US 7,119,205 는 AMPK 활성화제로서 당뇨, 비만의 치료에 유용한 치료를 위한 티에노피리돈을 개시한다.

[0027] WO 2007019914 는 AMPK 활성화제로서 당뇨, 비만의 치료에 유용한 치료를 위한 티에노피리돈을 개시한다.

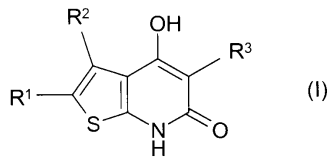
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0028] 본 발명은, 가치있는 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 데에 목적을 둔다.

**과제의 해결 수단**

[0029] 본 발명은 화학식 I 의 화합물, 및 약제학적으로 이용가능한 그의 염 및 입체이성질체, 및 그의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다:



[0030]

[0031] [식 중,

[0032] R<sup>1</sup> 은 H, A, OA, OH, Hal, NO<sub>2</sub>, COOA, COOH, CHO, COA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ar 또는 Het 를 나타내고,

[0033] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 는 각각, 서로 독립적으로, Ar 또는 Het 를 나타내고,

[0034] Ar 은 페닐, 나프틸을 나타내고, 이들 각각은 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH 및/또는 Het 에 의해 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있고,

[0035] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 가진 단환- 또는 이환 불포화 또는 방향족 복소환을 나타내고, 이는 Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA 및/또는 CONA<sub>2</sub> 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0036] A 는, 1 내지 7 개의 H 원자들이 OH, F, Cl 및/또는 Br 로 치환될 수 있는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내거나, 또는 3 내지 7 개의 C 원자를 가진 시클로알킬을 나타내고,

[0037] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타냄],

[0038] 다음과 같은 화학식 I 의 화합물은 제외됨:

- [0039] -  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{페닐}$  ;  $R^3 = 3\text{-메톡시페닐}$
- [0040] -  $R^1 = H$ ;  $R^2 = R^3 = \text{페닐}$
- [0041] -  $R^1 = H$ ;  $R^2 = \text{페닐}$ ;  $R^3 = 2\text{-티아조일}$ .
- [0042] 화학식 I 의 일부 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0043] 3,5-디페닐-4-히드록시-2-메틸-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0044] 메틸 3,5-디페닐-4-히드록시-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-2- 카르복실레이트,
- [0045] 에틸 3,5-디페닐-4-히드록시-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-2- 카르복실레이트,
- [0046] 3,5-디페닐-4-히드록시-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산,
- [0047] 3,5-디페닐-4-히드록시-N-메틸-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-2- 카르복사미드,
- [0048] 3,5-디페닐-4-히드록시-N-히드록시메틸-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0049] 4-히드록시-2,3,5-트리페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0050] 3,5-디페닐-4-히드록시-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-카르복사미드,
- [0051] 3,5-디페닐-4-히드록시-2-메틸술포닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0052] 2-시아노-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0053] 4-히드록시-5-(2-히드록시페닐)-3-페닐-2-메틸-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0054] 4-히드록시-5-(2-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0055] 2-클로로-4-히드록시-5-(2-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0056] 2-클로로-4-히드록시-5-(2-히드록시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0057] 2-클로로-4-히드록시-5-(2-벤질옥시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0058] 4-히드록시-3-페닐-5-(피리딘-4-일)-2-메틸-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0059] 4-히드록시-3-페닐-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0060] 4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0061] 2-클로로-4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0062] 4-히드록시-5-(4-히드록시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0063] 2-클로로-4-히드록시-5-(4-히드록시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0064] 4-히드록시-5-(4-시아노페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0065] 4-히드록시-5-(4-디메틸아미노페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0066] 4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-2-메틸-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0067] 4-히드록시-5-(4-히드록시페닐)-2-메틸-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0068] 2-클로로-4-히드록시-5-(4-(아미노히드록시이미노메틸)페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0069] 2-클로로-4-히드록시-5-(4-메틸술포닐페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0070] 4-(2-클로로-4-히드록시-3-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-5-일)벤조산,
- [0071] 2-클로로-4-히드록시-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0072] 4-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,
- [0073] N-메틸-4-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,

- [0074] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0075] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-히드로페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0076] 4-히드록시-5-(3-메톡시페닐)-2-메틸-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0077] 4-히드록시-5-(3-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0078] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-시아노페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0079] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-(아미노히드록시이미노메틸)페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0080] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메틸술폰닐페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0081] 3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,
- [0082] 4-히드록시-5-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0083] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0084] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-아미노이미노메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온 히드로클로라이드,
- [0085] N-메틸-3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,
- [0086] 3-(4-브로모페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0087] 3-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0088] 3-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0089] 2-클로로-3-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0090] 3-(4-브로모페닐)-4-히드록시-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0091] 3-(4-브로모페닐)-4-히드록시-5-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0092] 3-(4-브로모페닐)-4-히드록시-5-(피리딘-2-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0093] 4-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0094] 4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0095] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0096] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0097] 4-히드록시-3-(나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0098] 2-클로로-4-히드록시-3-(나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0099] 4-히드록시-3-(1-히드록시-(나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0100] 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시-나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0101] 4-히드록시-3-(4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0102] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0103] 4-히드록시-3-(4-트리플루오로메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0104] 4-히드록시-3-(4-n-부틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0105] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-n-부틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0106] 4-히드록시-3-(4-히드록시메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0107] 4-히드록시-3-(4-tert-부틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0108] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-tert-부틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

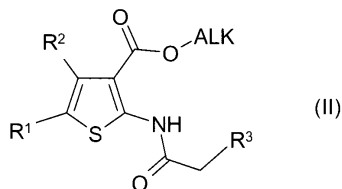
- [0109] 4-히드록시-3,5-디-(4-메톡시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0110] 4-히드록시-3,5-디-(4-히드록시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0111] 4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0112] 4-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0113] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-히드록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0114] 4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-5-(4-메톡시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0115] 4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-5-(4-히드록시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0116] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0117] 3-(2-클로로-4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-5-일)벤조산,
- [0118] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0119] 4-(4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,
- [0120] 4-히드록시-3-(3-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0121] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0122] 4-히드록시-3-(3-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0123] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-에톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0124] 3-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0125] 2-클로로-3-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0126] 4-히드록시-3-(3-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0127] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0128] 3-(3-브로모페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0129] 4-히드록시-3-(3-히드록시메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0130] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0131] 4-히드록시-3-(3-메틸술폰닐페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0132] 3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,
- [0133] 4-히드록시-3-(2-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0134] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0135] 4-히드록시-3-(2-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0136] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0137] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-벤질옥시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0138] 3-(2-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0139] 2-클로로-3-(2-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0140] 3-(2-브로모페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0141] 3-(2-클로로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0142] 2-클로로-3-(2-클로로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0143] 4-히드록시-3-(2-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0144] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

- [0145] 3-(2,4-디메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0146] 3-(2,4-디히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0147] 3-(2-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0148] 2-클로로-3-(2-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0149] 3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0150] 2-클로로-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0151] 3-(2,4-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0152] 2-클로로-3-(2,4-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0153] 3-(5-클로로-2-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0154] 3-(2-벤질옥시-4-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0155] 3-(2-벤질옥시-4-플루오로페닐)-2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0156] 4-히드록시-3-(2-히드록시-4-플루오로페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0157] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-플루오로페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0158] 3-(3,5-디벤질옥시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0159] 3-(3,5-디히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0160] 3-(3,5-디메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0161] 3-(2-벤질옥시-5-플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0162] 3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0163] 2-클로로-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0164] 3-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0165] 2-클로로-3-(3-플루오로-4-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0166] 4-히드록시-3-(3-메톡시-4-브로모페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0167] 4-히드록시-3-(3-히드록시-4-브로모페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0168] 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0169] 2-클로로-3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0170] 3-(2-벤질옥시-5-플루오로페닐)-2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0171] 3-(4-브로모-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0172] 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0173] 3-(2,6-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0174] 2-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0175] 4-히드록시-3-(2-히드록시-5-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0176] 3-(2-벤질옥시-5-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0177] 4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0178] 4-히드록시-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0179] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0180] 4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

- [0181] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0182] 4-히드록시-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-]피리딘-6-온,
- [0183] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0184] 4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0185] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0186] 4-히드록시-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0187] 4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0188] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0189] 4-히드록시-3-(2,6-디히드록시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0190] 4-히드록시-3-(2-히드록시-6-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0191] 3-(1,4-벤조디옥산-6-일)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0192] 3-(1,4-벤조디옥산-6-일)-2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0193] 2-클로로-3-(3,4-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0194] 4-(4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,
- [0195] 4-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤조산,
- [0196] 3-(3-카르복시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0197] 3-(푸란-2-일)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0198] 2-클로로-3-(푸란-2-일)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0199] 3-(피라진-2-일)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0200] 4-히드록시-5-페닐-3-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0201] 2-클로로-4-히드록시-5-페닐-3-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0202] 4-히드록시-5-페닐-3-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0203] 2-클로로-4-히드록시-5-페닐-3-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0204] 2-브로모-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0205] 2-클로로-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온.
- [0206] 바람직한 화합물들 중 선별된 것들은 다음과 같다:
- [0207] 2-시아노-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0208] 4-히드록시-5-(3-메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0209] 4-히드록시-3-(1-히드록시-나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0210] 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0211] 4-히드록시-3-(2-히드록시-5-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0212] 4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0213] 4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온, 4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0214] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0215] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

- [0216] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0217] 2-클로로-3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0218] 2-클로로-4-히드록시-3-(4-플루오로페닐)-5-(3-시아노페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0219] 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시-나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0220] N-메틸-3-(2-클로로-4-히드록시-5-페닐-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-3-일)벤즈아미드,
- [0221] 4-히드록시-5-(2-메톡시페닐)-2-메틸-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0222] 2-클로로-4-히드록시-5-(2-메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0223] 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0224] 2-클로로-4-히드록시-3-페닐-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0225] 2-클로로-4-히드록시-5-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0226] 2-클로로-4-히드록시-3-페닐-5-(티오펜-2-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0227] 2-클로로-4-히드록시-3-페닐-5-(티오펜-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0228] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메틸옥사졸-5-일)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0229] 2-클로로-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0230] 2-클로로-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0231] 2-클로로-5-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0232] 2-클로로-4-히드록시-5-(4-메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0233] 2-클로로-5-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0234] 2-클로로-4-히드록시-5-(3-메틸페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0235] 2-클로로-4-히드록시-5-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0236] 2-클로로-3-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0237] 2-클로로-4-히드록시-3-(나프트-1-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0238] 3-(2-에톡시피리딘-5-일)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0239] 2-클로로-3-(4-에틸페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0240] 2-클로로-4-히드록시-3-[4-(1-메틸에틸)페닐]-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0241] 2-클로로-4-히드록시-5-페닐-3-(4-프로필페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0242] 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시-5-클로로나프트-2-일)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0243] 2-클로로-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-3-(1-히드록시나프트-2-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0244] 2-클로로-4-히드록시-3-(1-히드록시나프트-2-일)-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0245] 2-클로로-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0246] 3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0247] 2-클로로-4-히드록시-3-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0248] 2-클로로-4-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0249] 3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0250] 3-[2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-6-옥소-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산,
- [0251] 2-클로로-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,

- [0252] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0253] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0254] 2-클로로-4-히드록시-3-(3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0255] 2-클로로-3-(3-플루오로-4-메틸-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0256] 3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0257] 3-(3-플루오로-4-메틸-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0258] 3-(3-플루오로-4-메틸-2-메톡시페닐)-4-히드록시-5-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0259] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-메톡시-3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0260] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-3,4-디메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0261] 2-클로로-3-(4-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0262] 3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0263] 3-(3-플루오로-2-메톡시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0264] 2-클로로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0265] 2-클로로-4-히드록시-3-(2-히드록시-4,5-디메틸페닐페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0266] 2-클로로-3-(3,4-디플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0267] 2-클로로-3-(4-에틸-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0268] 2-클로로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0269] 2-플루오로-3-(3-플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0270] 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메톡시페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0271] 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-5-(4-플루오로페닐)-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온,
- [0272] 2-클로로-3-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-4-히드록시-5-(4-메틸페닐)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온.
- [0273] 본 발명은 화학식 I 의 화합물 및 그의 염, 및 제 1 항에 따른 화학식 I 의 화합물 및 그의 약제학적으로 이용 가능한 염 및 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은,
- [0274] 화학식 (II) 의 화합물을:



- [0275]
- [0276] [식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 은 제 1 항에 표시한 의미를 갖고,
- [0277] ALK 는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬을 나타냄]
- [0278] 염기성 조건 하에 폐환하고/하거나
- [0279] 화학식 I 의 염기 또는 산을 그의 염들 중 한가지로 변환시키는 것을 특징으로 한다.

- [0280] 본 발명은 또한, 화학식 I 의 화합물의 라세미체, 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 에피머 및 유기성 또는 무기성 염, 뿐만 아니라 이들의 결정성 형태 및, 이들의 다형질상 형태 및 화학식 I 의 화합물의 다형질상 형태에 관한 것이다.
- [0281] 본 발명은 이들 화합물들의 라세미 혼합물 뿐만 아니라, 이들의 입체이성질체 및/또는 부분입체이성질체 뿐만 아니라 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다.
- [0282] 본 발명은 또한 상기 화합물들의 입체이성질체 (E, Z 이성질체 포함) 및 수화물 및 용매화물에 관한 것이다. 화합물의 용매화물은, 그 상호 인력으로 인해 불활성 용매 분자가 화합물로 모인 부가물을 의미한다. 용매화물은 예를 들어, 1수화물 또는 2수화물 또는 알콕시드이다.
- [0283] 화학식 I 의 화합물은 또한 그의 약제학적으로 이용가능한 유도체 뿐만 아니라 그의 용매화물을 의미한다.
- [0284] 약학적으로 이용가능한 유도체라는 용어는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 전구약물 (prodrug) 화합물을 의미한다. 전구약물 유도체는, 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되었고, 유기체 내에서 빠르게 절단되어 본 발명에 따른 유효 화합물이 형성되는 본 발명에 따른 화합물을 의미한다.
- [0285] 이것은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)] 에 기재된, 본 발명에 따른 화합물의 생분해가능 중합체 유도체를 포함한다.
- [0286] "전구약물" 이라는 용어는, 생물계에 투여되는 경우, 자발적인 화학 반응(들), 효소 촉매작용된 화학 반응(들), 및/또는 대사 화학 반응(들)의 결과로서 "약물" 물질(생물학적으로 활성인 화합물)을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다.
- [0287] "유효량" 이라는 표현은 예를 들어 연구원 또는 임상의학자에 의해 탐구 또는 요구되는 조직, 시스템에서, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약제 또는 약학적 활성 화합물의 양을 의미한다.
- [0288] 또한, "치료적 유효량" 이라는 용어는 하기의 결과를 갖는 양으로, 이 같은 양을 투여받지 못한 대상체와 비교된다: 질병, 증후군, 병태, 통증의 호소, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질병, 병태 또는 장애의 진전 감소.
- [0289] "치료적 유효량" 이라는 용어는 또한 정상적인 생리학적 작용을 증가시키기에 유효한 양을 포함한다.
- [0290] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 혼합물, 예를 들어, 두 부분입체이성질체를, 예를 들어, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000의 비율로 하는 혼합물의 용도와 관련이 있다.
- [0291] 이것은 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.
- [0292] 1 회 초과하여 나타나는 모든 라디칼들에 대해, 그의 의미들은 서로 독립적이다.
- [0293] 상기 및 하기에서, 라디칼  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  는, 달리 표현하여 나타내지 않는 한, 화학식 I 에 대해 나타낸 의미를 갖는다.
- [0294] A 는 알킬을 의미하고, 이는 비분지형 (선형) 또는 분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 C 원자를 갖는다. A 는 바람직하게는 메틸을, 추가적으로는 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 추가로는 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 추가로 바람직하게는, 예를 들어, 트리플루오로메틸을 의미한다. A 는 더욱 특별히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 가진 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로에틸을 의미한다.
- [0295] 더욱이, A 는 바람직하게는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬로서, 1 내지 7 개의 H 원자가 OH, F 및/또는 Cl 로 치환될 수 있는 것을 의미한다. 시클로알킬은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이다.
- [0296]  $R^1$  은 바람직하게는 H, A, Hal, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 또는 페닐을 의미한다.

[0297] R<sup>2</sup> 는 바람직하게는, 페닐, 나프틸로서, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub> 및/또는 SO<sub>2</sub>A 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환된 것을 의미하거나 또는 Het 를 의미한다.

[0298] R<sup>3</sup> 는 바람직하게는, 페닐, 나프틸로서, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub> 및/또는 C(=NH)NHOH 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환된 것을 의미하거나, 또는 Het 를 의미한다.

[0299] Ar 는, 예를 들어, 페닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N- 메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N- 디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p- 클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰일)페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-우레이도페닐, o-, m- 또는 p-포름일페닐, o-, m- 또는 p-아세틸페닐, o-, m- 또는 p-아미노술폰일페닐, o-, m- 또는 p-카르복시페닐, o-, m- 또는 p-카르복시메틸페닐, o-, m- 또는 p-카르복시메톡시페닐, 추가로 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모- 페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로-페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, S-클로로-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐을 의미한다.

[0300] 추가 치환기와 상관없이, Het 는, 예를 들어, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 추가로 바람직하게는 1,2,3-트리아조-2-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아조-2-, -3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7- 벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 추가로 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤조사디아졸-5-일을 의미한다.

[0301] 복소환 라디칼은 또한 부분적으로 또는 완전히 수소첨가될 수 있다. 따라서, Het 는 예를 들어, 2,3-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 2,5- 디히드로-2-, -3-, -4- 또는 5-푸릴, 테트라히드로-2- 또는 -3-푸릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라히드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라히드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸릴, 2,3- 디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸릴, 테트라히드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸릴, 1,4-디히드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라히드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사히드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사히드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8- 3,4-디히드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐을 나타낼 수 있고, 추가로 바람직하게는 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메

틸렌디옥시페닐, 2,3- 에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)- 페닐, 2,3-디히드로벤조푸란-5- 또는 6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 또한 3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 추가로 바람직하게는 2,3-디히드로-벤조푸라닐 또는 2,3-디히드로-2-옥소푸라닐을 나타낸다.

[0302] Het 는 바람직하게는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 가진 단환- 또는 이환 방향족 복소환을 나타낸다.

[0303] 가장 바람직하게는, Het 는 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴을 나타낸다.

[0304] 따라서, 본 발명은 특히 상기 라디칼들 중 하나 이상이 상기 표시된 바람직한 의미를 갖는 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 화합물들 및 그의 약제학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 모든 비율의 그의 혼합물의 일부 바람직한 기들은 Ia 내지 Ig 의 하위 화학식으로 나타낼 수 있고, 이들은 화학식 I 에 속하면서, 더욱 상세하게 정해지지 않은 라디칼들은 화학식 I 에 나타낸 의미를 갖고 있으나, 나머지에 대해서는 하기와 같은 의미를 갖는다:

[0305] Ia 에서, R<sup>1</sup> 은 H, A, Hal, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 또는 페닐을 나타낸다;

[0306] Ib 에서, R<sup>2</sup> 는, 페닐, 나프틸로서, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub> 및/또는 SO<sub>2</sub>A 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있는 것을 나타내거나 또는 Het 나타낸다;

[0307] Ic 에서, R<sup>3</sup> 은, 페닐, 나프틸로서, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub> 및/또는 C(=NH)NHOH 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환되어 있는 것으로 나타내거나, 또는 Het 를 나타낸다;

[0308] Id 에서, Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 가진 단환- 또는 이환 방향족 복소환을 나타낸다;

[0309] Ie 에서, Het 는 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴을 나타낸다;

[0310] If 에서, A 는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬로서, 1 내지 7 개의 H 원자가 OH, F, Cl 및/또는 Br 로 치환될 수 있는 것을 나타낸다;

[0311] Ig 에서, R<sup>1</sup> 은 H, A, Hal, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 또는 페닐을 나타내고,

[0312] R<sup>2</sup> 는, 페닐, 나프틸로서, 각각 비치환이거나 또는, A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub> 및/또는 SO<sub>2</sub>A 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환된 것을 나타내거나 또는 Het 를 나타내고,

[0313] R<sup>3</sup> 은, 페닐, 나프틸로서, 각각 비치환이거나 또는 A, Hal, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOA, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONA, CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, CN, C(=NH)NH<sub>2</sub> 및/또는 C(=NH)NHOH 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환된 것을 나타내거나 또는 Het 를 나타내고,

[0314] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 가진 단환- 또는 이환 방향족 복소환을 나타내고,

[0315] A 는, 1 내지 10 개의 C 원자를 가진 비분지형 또는 분지형 알킬로서, 1 내지 7 개의 H 원자가 OH, F, Cl 및/또는 Br 로 치환될 수 있는 것을 나타내고,

[0316] Hal 는 F, Cl, Br 또는 I 를 나타낸다.

[0317] **화학식 I 의 티에노피리돈 유도체의 제조**

[0318] 본 발명의 화합물은, 이에 제한되지 않으나, 하기에 기재된 당업자에게 널리 공지된 다수의 방법을 통해 또는 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 방법의 변형을 통해 제조할 수 있다. 본 발명과 연계하여 개시된 모든 프로세스들은, 밀리그램, 그램, 킬로그램, 멀티킬로그램 또는 상업적인 공업 스케일을 포함하는 임의의 규모

에서 수행되는 것으로 간주된다.

[0319] 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 비대칭 치환 탄소 원자를 포함할 수 있고, 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다는 점이 감안될 것이다. 따라서, 달리 구체적인 입체화학 또는 이성질 형태가 표시되지 않는다면, 모든 키랄, 부분입체이성질, 라세미 형태 및 구조의 모든 기타 이성질 형태를 의미한다. 상기 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 입체이성질체의 혼합물들은, 이에 제한되지 않으나, 라세미 형태의 분할, 역상 및 키랄 크로마토그래피, 선호하는 염 제조, 재결정화 등을 포함하는 표준 기법으로, 또는 활성 출발 물질로부터 또는 표적 중심의 의도적인 키랄 합성에 의해 분리될 수 있다.

[0320] 하기 기재되는 반응식에서, 최종 생성물에는 존재하는 것이 바람직하나, 반응성 관능기, 예를 들어 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시기를, 반응 내에서 원하지 않는 참여를 방지하기 위해 보호가 필요할 수 있다. 통상적인 보호기들은, 표준 수행방법에 따라 사용될 수 있으며, 예를 들어 참고 문헌은, T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

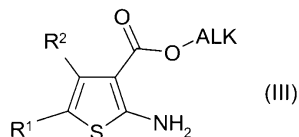
[0321] 일부 반응들은 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용되는 염기의 본성에 대해서는 특별한 제한점은 없으며, 상기 유형의 반응들에서 통상적으로 사용되는 임의의 염기가 본원에서 동등하게 사용될 수 있으나, 단 분자의 다른 부분들에는 불리하게 작용하지 말아야 한다. 적합한 염기의 예시는 다음을 포함한다: 나트륨 히드록사이드, 칼륨 카르보네이트, 칼륨 터티오부틸레이트, 나트륨 터티오아밀레이트, 트리에틸아민, 칼륨 헥사메틸디실라자이드, 알칼리 수소화물, 예컨대 나트륨 히드라이드 및 칼륨 히드라이드; 알킬리튬 화합물, 예컨대 메틸리튬 및 부틸리튬; 및 알칼리 금속 알콕사이드, 예컨대 나트륨 메톡사이드 및 나트륨 에톡사이드.

[0322] 일반적으로, 반응은 적합한 불활성 용매 중에서 실시한다. 각종 용매가 사용될 수 있는데, 단 반응 또는 수반되는 반응에 불리하게 작용하지 말아야 한다. 적합한 용매의 예시는 다음을 포함한다: 탄화수소류, 이는 방향족, 지방족 또는 지환족 탄화수소류일 수 있고, 예컨대 헥산, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔 및 자일렌; 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드; 알콜, 예컨대 에탄올 및 메탄올 및 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산 및 테트라히드로푸란.

[0323] 반응은 광범위한 온도에 걸쳐 일어날 수 있다. 일반적으로, 반응을 0°C 내지 150°C (바람직하게는 약 실온 내지 100°C) 의 범위에서 수행하는 것이 편리하다는 것을 발견했다. 반응에 필요한 시간은 또한 수많은 요인들, 특히 반응 온도 및 시약의 특성에 따라 매우 광범위할 수 있다. 그러나, 반응이 상기에 개요한 바람직한 조건 하에 유효하다면, 3 시간 내지 20 시간의 기간이 일반적으로 충분할 것이다.

[0324] 이에 제조되는 화합물은 통상적인 수단으로 반응 혼합물로부터 회수될 수 있다. 예를 들어, 화합물들은 반응 혼합물로부터의 용매의 증류제거로 회수될 수 있거나, 또는 필요한 경우, 반응 혼합물로부터의 용매 증류 제거 후, 잔사를 물에 부은 후 비-수산화성 유기 용매로 추출하고, 용매를 추출물로부터 증류 제거한다. 추가적으로, 생성물은, 원하는 경우, 각종 널리 공지된 기법, 예컨대 재결정화, 재석출 또는 각종 크로마토그래피 기법 또는 예비 박층 크로마토그래피로 추가로 정제할 수 있다.

[0325] 화학식 II 의 화합물은 바람직하게는 화학식 III 의 화합물을:



[0326] [식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 제 1 항에 나타낸 의미를 가짐]

[0328] 화학식 IV 의 화합물과 반응시켜 제조한다

[0329] [화학식 IV]

[0330] X-CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>

[0331] [식 중, R<sup>3</sup> 는 제 1 항에 나타낸 의미를 갖고,

[0332] X 는 히드록실기 또는 Cl, Br 또는 I 를 나타냄].

[0333] 가장 바람직하게는, X 는 Cl 또는 Br 를 나타낸다.

[0334] 2-아미노티오펜 출발 화합물 III 은 시판되어 입수가가능하거나 (chemos GmbH, fluorochem, Acros, Interchim), 또는 당업자에 의해, Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36 , page 333, 1999 에 기재된 Gewald 반응으로 용이하게 제조할 수 있다.

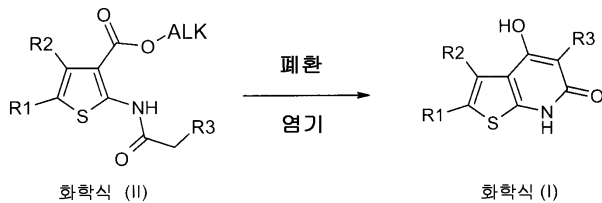
[0335] 반응 조건:

[0336] a) 화학식 III 의 화합물을 X 가 히드록실기인 화학식 IV 의 화합물과, 축합제의 존재 하에 염기, 예컨대 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민의 존재 하에, 비양자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 아세토니트릴에서, 20 내지 80℃, 바람직하게는 20 내지 30℃ 에서 반응시킴.

[0337] 커플링제는 참고 인터넷 링크 (<http://7/chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>) 에 기재된 카르보디이민 유도제, 바람직하게는 HBTU: 2-(1H-벤조티아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트이다.

[0338] b) 화학식 II 의 화합물을 제조하는 대안적인 화학 경로는, 화합물 III 을 화합물 IV [식 중, X 는 Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 Cl 또는 Br 임] 과, 비양자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산의 존재 하에, 20 내지 150℃, 바람직하게는 70 내지 100℃ 의 온도에서 제조하는 것이다.

[0339] 화학식 I 의 화합물의 합성 프로세스



[0340]

[0341] 화학식 I 의 화합물은, 염기, 예를 들어 헥사메틸디실라잔, 칼륨- 또는 나트륨 염, 예를 들어 나트륨- 또는 칼륨 터티오아미레이트, 나트륨 에틸레이트를 이용하여, 바람직하게는 헥사메틸디실라자이드를 이용하여, 불활성 용매, 바람직하게는 비양자성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 톨루엔의 존재 하에, 20 내지 150℃, 바람직하게는 60 내지 120℃에서, 30 분 내지 24 시간, 바람직하게는 30 분 내지 1 시간 동안 폐환 반응하여 화학식 II 의 화합물로부터 제조한다.

[0342] 적합한 불활성 용매는, 예를 들어 탄화수소류, 예컨대 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌; 염소화 탄화수소류, 예컨대 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 카본 테트라클로라이드, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜류, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르류, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 (THF) 또는 디옥산; 글리콜 에테르류, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글림); 케톤류, 예컨대 아세톤 또는 부타논; 아마이드류, 예컨대 아세트아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 (DMF); 니트릴류, 예컨대 아세토니트릴; 술폰시드, 예컨대 디메틸 술폰시드 (DMSO); 카본 디설파이드; 카복실산류, 예컨대 포름산 또는 아세트산; 니트로 화합물류, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르류, 예컨대 에틸 아세테이트, 또는 상기 용매의 혼합물이다.

[0343] 약제학적 염 및 기타 형태

[0344] 본 발명에 따른 상기 화합물은 이의 최종 무 (non) 염 형태로 사용될 수 있다. 한편으로는, 본 발명은 또한 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 하는 이들 화합물의 용도를 포함하는데, 이는 각종 유기 및 무기성의 산 및 염기로부터 당 기술에서 공지된 방법으로 유도될 수 있다. 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분의 경우 종래 방법을 통해 제조된다. 화학식 I 의 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 이의 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기-부가염을 생산시켜 형성될 수 있다. 그러한 염기에는, 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물; 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산화물; 알칼리 금속 알콕시드, 예를 들어 칼륨 에톡시드 및 나트륨 프로폭시드; 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 각종 유기 염기가 있다.

화학식 I 의 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 화학식 I 의 특정한 화합물의 경우, 산-부가염은 이들 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 할로겐화수소, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 광물산 및 이의 해당염, 예컨대 술페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등 및 알

킬- 및 모노아릴술포네이트, 예컨대 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트 및 기타 유기산 및 이의 해당염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이술펜에이트, 바이술펜아이드, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술펜에이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술펜에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레에이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피술페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0345] 또한, 본 발명의 화합물의 염기 염에는 하기가 포함되나, 이로 제한하는 것은 의도되지 않는다: 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 칼륨, 나트륨 및 아연 염. 상술한 염 중에서, 암모늄; 알칼리금속 염 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리토금속 염 칼슘 및 마그네슘이 바람직하다.

약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된, 화학식 I 의 화합물의 염에는 이에 제한되지는 않지만 하기가 포함된다: 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 치환된 아민, 또한 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민 (벤자민), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라브아민 (hydrabamine), 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스-(히드록시메틸)메틸아민 (트로메타민).

[0346] 염기성 질소-함유기를 함유하는 본 발명의 화합물은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 술펜에이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아릴술펜에이트; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)알킬 할라이드, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 벤에틸 브로마이드와 같은 시약을 이용해 4차화시킬 수 있다. 본 발명에 따른 수용성 및 지용성 화합물 모두를 상기 염을 이용해 제조할 수 있다.

[0347] 바람직한 상술한 약학적 염에는 이에 제한되지 않지만 하기가 포함된다: 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술펜에이트, 술펜살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민.

[0348] 화학식 I 의 염기성 화합물의 산-부가염은, 요구되는 산 충분량과 자유 염기 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 염기는 종래 방식으로 염 형태를 염기와 접촉시키고 자유 염기를 단리시킴으로써 재생시킬 수 있다. 자유 염기 형태는 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 일정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만, 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 염기 형태와 일치한다.

[0349] 언급한 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리토금속 또는 유기아민으로 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민 및 프로카인이다.

[0350] 본 발명에 따른 산성 화합물의 염기-부가염은 요구되는 염기 충분량과 자유 산 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 산은 종래 방식으로 염 형태를 산과 접촉시키고 자유 산을 단리시킴으로

로써 재생될 수 있다. 자유 산 형태는, 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 일정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만, 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 산 형태와 일치한다.

- [0351] 본 발명에 따른 화합물이 상기 유형의 약학적 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기 하나 이상을 함유하는 경우, 본 발명은 또한 다중 염을 포함한다. 전형적인 다중 염 형태에는, 예를 들어 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 비타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리히드로클로라이드.
- [0352] 상기에서 언급한 점과 관련하여, 본 문맥에서 "약학적으로 허용가능한 염"이란 표현은, 화학식 I 의 화합물을 이의 염 중 한 형태로 포함하는 활성 화합물을 의미하는데, 특히 상기 염 형태가 활성 화합물의 자유 형태 또는 이전에 사용되었던 활성 화합물의 임의 다른 염 형태와 비교했을 때, 활성 화합물에 개선된 약물동력학적 특성을 부여하는 경우의 염 형태로 상기를 포함하는 활성 화합물을 의미하는 것으로 사용되는 것처럼 보일 수 있다. 활성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않은 바람직한 약물동력학적 특성을 처음으로 상기 활성 화합물에 제공할 수 있고, 심지어는 이의 신체 내 치료 효능 면에서 상기 활성 화합물의 약역학에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있다.
- [0353] 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물은 이의 분자 구조에 의해 키랄성일 수 있고 이에 따라 각종 거울상체 형태로 제공될 수 있다. 따라서 상기는 라세미체 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다.
- [0354] 화학식 I 의 화합물의 라세미체 또는 입체이성질체의 약학적 활성이 상이할 수 있기 때문에, 거울상체를 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우에, 최종 생성물 또는 중간물질도, 당업자에게 공지된 화학 또는 물리적 방법에 의해 거울상 화합물로 분리될 수 있거나, 또는 심지어 그대로 합성에 사용될 수도 있다.
- [0355] 라세믹 아민의 경우에 있어서는, 부분입체이성질체가 광학 활성 분할제 (resolving agent) 와 반응시켜 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분할제의 예에는 광학 활성 산, 예컨대 R 및 S 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 적합하게는 N-보호된 아미노산 (예를 들어, N-벤조일프롤린 또는 N-벤질술포닐프롤린), 또는 각종 광학 활성 캄포술포산이 있다. 또한, 광학 활성 분할제 (예를 들어, 실리카겔 상에 고정된 키랄적으로 유도체화된 메타크릴레이트 중합체, 또는 디니트로벤조일페닐글리신, 셀룰로오스 트리아세테이트 또는 탄수화물의 기타 유도체) 을 이용한 크로마토그래피성 거울상체 분할이 유리하다. 상기 목적을 위한 적합한 용리제는 수성 또는 알코올계 용매 혼합물, 예컨대 82: 15: 3 등의 비율의 헥산/이소프로판올/아세토니트릴이다.
- [0356] 라세미체의 키랄 분할을 위해, 하기의 산 및 아민이 사용될 수 있다: 예시로서, 다음의 키랄 산이 사용될 수 있다: (+)-D-디-0-벤조일타르타르산, (-)-L-디-0-벤조일타르타르산, (-)-L-디-0,0'-p-톨루일-L-타르타르산, (+)-D-디-0,0'-p-톨루일-L-타르타르산, (R)-(+)-말산, (S)-(-)-말산, (+)-캄포르산, (-)-캄포르산, R-(-)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일-하이드로전포스폰, (+)-캄판산, (-)-캄판산, (S)-(+)-2-페닐프로피온산, (R)-(+)-2-페닐프로피온산, D-(-)-만델산, L-(+)-만델산, D-타르타르산, L-타르타르산, 또는 이들의 임의의 혼합물.
- [0357] 예시로서, 하기의 키랄 아민이 사용될 수 있다: 퀴닌, 브루신, (S)-1-(벤질옥시메틸)프로필아민 (III), (-)-에페드린, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4- 테트라메틸-5-페닐-1,3-옥사졸리딘, (R)-1-페닐-2-p-톨릴에틸아민, (S)- 페닐글리시놀, (-)-N-메틸에페드린, (+)-(2S,3R)-4-디메틸아미노-3-메틸-1,2-디페닐-2-부탄올, (S)-페닐글리시놀, (S)- $\alpha$ -메틸벤질아민 또는 이들의 임의의 혼합물.
- [0358] 또한 본 발명은 특히 비화학적 방법에 의한 약제 (약학적 조성물) 의 제조를 위한, 상기 화합물 및/또는 이의 생리적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 이는 적어도 하나의 고체, 액체 및/또는 반액체 부형제 또는 보조제 (adjuvant) 와 함께, 요구된다면, 하나 이상의 추가 활성 화합물과 조합되어 적합한 투여 형태로 전환될 수 있다.
- [0359] 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.
- [0360] 약학적 제형물은, 투약 단위 당 소정량의 활성 화합물을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 질병 상태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물 0.5 mg 내지 3 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 을 포함할 수 있거나, 또는 상기 약학적 제형물이 투약 단위 당 소정량의 활성 화합물을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될

수 있다. 바람직한 투약 단위 제형물은 상기에서 나타낸 바와 같은 1일 투여량 또는 부분-투여량 또는 활성 화합물의 이의 대응하는 분율을 포함하는 것들이다. 또한, 이러한 유형의 약학적 제형물은 약제학 분야에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0361] 약학적 제형물은 임의의 목적인 적합한 방법, 예를 들어, 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법에 의한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형물은 예를 들어, 활성 화합물을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써 약제학 분야에 공지된 모든 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0362] 경구 투여에 적합한 약학적 제형물은 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의 용액 또는 현탁액; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀전 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀전과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.

[0363] 따라서, 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여인 경우, 활성 성분 구성요소는 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 방부제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.

[0364] 캡슐은 상술한 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고 이를 성형된 젤라틴 껍질에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제 (lubricant), 예컨대 고체 형태의 고분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을 상기 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 마찬가지로 붕해제 또는 가용화제, 예컨대 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 첨가하여, 캡슐 복용 후의 약제의 이용가능성을 개선시킬 수 있다.

[0365] 또한, 바람직하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 붕해제 및 염료를 마찬가지로 혼합물 내로 혼합시킬 수 있다. 적합한 결합제에는, 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예컨대 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제에는, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 붕해제에는, 이에 제한되지는 않지만, 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄검 등이 포함된다. 정제는 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식 가공하고, 윤활제 및 붕해제를 첨가하고 전체 혼합물을 압착하여 정제를 형성함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적절한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상술한 바와 같은 희석제 또는 염기와, 및 임의로는 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4차 염, 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트 (paste), 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 적시고, 체 (sieve) 를 통해 압착시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 분열되어 과립을 형성하는 비균질한 형상의 덩어리를 생성할 수 있다. 정제 구조 금형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 상기 과립을 윤활시킬 수 있다. 그 후 윤활된 혼합물을 압착하여 정제를 생성한다. 또한 본 발명에 따른 화합물을 자유롭게 흐르는 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식 가공 단계를 수행하지 않고 직접 압착시켜 정제를 생성한다. 셸락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 간의 구별이 가능하도록 상기 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.

[0366] 경구용 액체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir) 는, 주어진 양이 미리한정된 양의 화합물을 포함하도록 하는 투약 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle) 을 사용하여 제조된다. 현탁액은, 상기 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 에멀전화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 향미 첨가제, 예컨대 박하 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등을 마찬가지로 첨가할 수 있다.

[0367] 경구 투여용 투여 단위 제형물은 바람직하다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형물은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예컨대 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 함침시킴으로

로써 제조될 수 있다.

- [0368] 본 발명의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리적으로 기능적인 유도체는 또한 리포솜 전달 시스템 형태, 예컨대 소형 단일 라멜라 (unilamellar) 소포, 대형 단일 라멜라 소포 및 다중 라멜라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0369] 본 발명의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리적으로 기능적인 유도체는 또한, 상기 화합물 분자가 커플링 (coupling) 되는 개개의 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는, 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥시드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 또한 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.
- [0370] 경피 투여에 적합한 약학적 제형물은 수용자의 표피와 연장되고 밀접한 접촉을 위해 독립적인 첩부제로서 투여될 수 있다. 따라서, 활성 화합물은 예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)] 에서 일반적인 용어로 기재된 전리요법에 의해 첩부제로부터 전달될 수 있다.
- [0371] 국소 투여에 적합한 약학적 화합물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.
- [0372] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 생성하기 위한 제형물의 경우, 활성 화합물은 파라핀계 또는 수혼화성 크림 베이스 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 화합물은 제형화되어 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스와의 크림을 생성할 수 있다.
- [0373] 눈에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는, 활성 화합물이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 현탁된 점안액이 포함된다.
- [0374] 입에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는, 마름모꼴정제 (lozenge), 향정 및 구강세정제 (mouthwash) 가 포함된다.
- [0375] 직장내 투여에 적합한 약학적 제형물은 좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다.
- [0376] 담체 물질이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학적 제형물은, 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉, 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로에 의해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 입자 크기가 20 ~ 500 미크론 범위인 조분 (coarse powder) 을 포함한다. 담체 물질로서의 액체와 함께 비강내 스프레이 또는 점비약으로서 투여하기에 적합한 제형물은 물 또는 오일 중의 활성 성분 용액을 포함한다.
- [0377] 흡입 투여에 적합한 약학적 제형물은, 에어로졸, 분무기 또는 취입기를 갖는 다양한 유형의 가압 디스펜서에 의해 생성될 수 있는 미립자 먼지 또는 미스트를 포함한다.
- [0378] 질내 투여에 적합한 약학적 제형물은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 (foam) 또는 스프레이 제형물로서 투여될 수 있다.
- [0379] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형물에는, 제형물이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다. 상기 제형물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용 직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주입 목적용 물을 첨가하기만 하면 된다.
- [0380] 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0381] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형물들은 또한 특정 유형의 제형물에 대해 당 분야에서 통상적인 기타 시약을 포함할 수 있음은 말할 것도 없다; 따라서, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 제형물은 향미제를 포함할 수 있다.

[0382] 화학식 I 의 화합물의 치료적 유효량은 예를 들어, 인간 또는 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 질병 상태, 및 그의 경중도, 제형물의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료의 또는 치료 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 전형적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 이다.

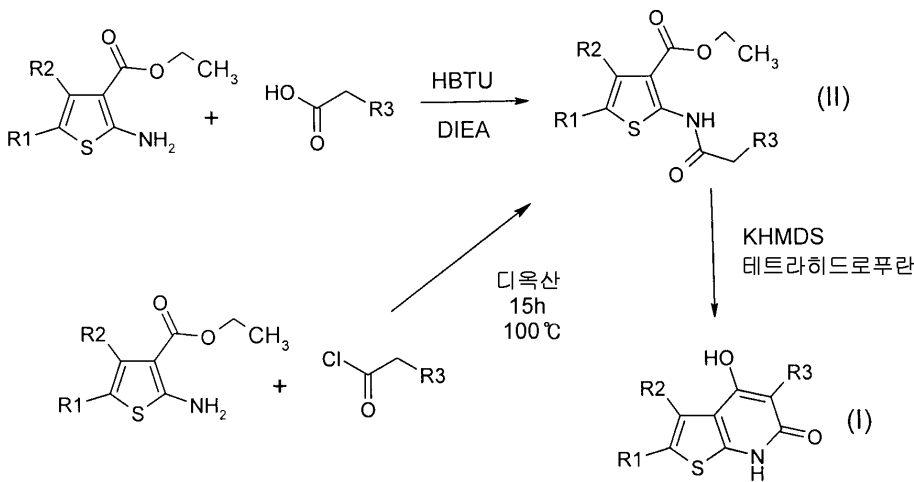
따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유류에 대한 1 일 당 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg 인 반면에, 이 양은 1 일 당 개별 투여량으로서, 또는 통상적으로는 총 1 일 투여량이 동일해지도록 1 일 당 부분 투여량의 연속으로 (예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리적으로 기능적인 유도체의 유효량은 그 자체로 본 발명에 따른 화합물의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0383] 실시예

[0384] 폐환 프로세스의 대표적인 반응식을 반응식 1 에 나타낸다.

[0385] [반응식 1]



- HBTU : 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- KHMDS : 포타슘 헥사메틸디실릴아지드
- DIEA : 디에틸이소프로필아민

[0386] 하기의 실시예는 본 발명을 설명하나, 그것을 제한하지는 않는다. 사용된 출발 물질은 공지된 제품이거나 또는 공지된 과정에 따라 제조되는 제품이다. 백분율은, 달리 언급하지 않으면, 중량 기준으로 나타냈다.

[0388] 화합물들은 특별히 하기의 분석 기법을 통해 특징분석했다.

[0389] NMR 스펙트럼은 Bruker Avance DPX 300 MHz NMR 분광계를 이용하여 취득했다.

[0390] 질량은 Agilent Series 1100 질량 검출기에 커플링되어 있는 HPLC 로 측정했다. 용점 (m.p.) 은 Stuart Scientific 블록 상에서 측정했다.

[0391] 실시예 1 :

**4-히드록시-3-페닐-5-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온**

[0393] 단계 1: 아세트니트릴 (30 ml) 중의 3-피리딜아세트산 (0.842 g, 4.85 mmol) 을 0°C 에서 냉각시켰다. HBTU (2.169 g) 및 디이소프로필에틸아민 (2.64 g) 을 첨가했다.

[0394] 20 분의 교반 후, 2-아미노-3-에톡시카르보닐-4-페닐티오펜 (1 g, 4.04 mmol) 의 아세트니트릴 중 용액을 적가했다. 15h 의 실온에서의 교반 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 취했다. 상기 유기 용액을 중탄산나트륨 용액, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을 실리카 상에서 정제했다 (헵탄/에틸 아세테이트 4/6). 황색 오일 (407 mg) 을

회수했다.

$^1\text{H NMR}$  (dms $o$ -d $_6$ , 300MHz): 11.45 (br. s, 1H), 8.64-8.59 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 0.89 (t, 3H)

[0395]

[0396]

단계 2: 테트라히드로푸란 (2 ml) 중의 상기 수득한 화합물 (197 mg) 에, 테트라히드로푸란 중 나트륨 헥사메틸 디실릴라자이드 (3.58 mL, 4 등량) 의 용액을 적가했다. 용액을 80°C 에서 15 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 산성 pH 가 될 때까지 아세트산을 첨가했다. 모든 용매들을 감압 하에 제거하고, 물을 첨가했다. 석출된 백색 고체 (120 mg) 를 여과했다; MS: 321 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO-d $_6$ , 300MHz): 8.49 (bs, 1H), 8.48-8.40 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.00 (m, 1H).

[0397]

[0398]

실시예 2:

[0399]

4-히드록시-5-(2-히드록시페닐)-3-페닐-2-메틸-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온

[0400]

단계 1: 프로피오펜 (30 mL, 0.226 mol) 의 에탄올 (670 mL) 중 용액에 에틸 시아노아세테이트 (24 mL) 를 적가했다. 60°C 에서 20 분 후, 모르폴린 (68.9 mL) 을 첨가하고, 5 분 후 황 (14.5 g) 을 첨가했다. 72 시간 동안 가열을 수행한 후, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 디클로로메탄을 이용해 취하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제하여 (헵탄/에틸 아세테이트 9/1), 황색 고체를 회수했다 (18.4g);

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7.34-7.27 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 2H), 3.91 (q, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.78 (t, 3H)

[0401]

[0402]

단계 2: 디옥산 (5 ml) 중의 상기 수득한 화합물 (800 mg) 에, 2-메톡시페닐아세틸 클로라이드 (678 mg) 의 디옥산 (5 mL) 중 용액을 적가했다. 용액을 가열하여 15 시간 동안 환류시킨 후, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 에틸 아세테이트에 취하고, 상기 용액을 중탄산나트륨 수용액에 이어 물로 세척했다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거했다. 황색 오일을 회수했다 (1.42 g);

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 11.24 (br. s, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 0.74 (t, 3H)

[0403]

[0404]

단계 3: 테트라히드로푸란 (20 mL) 중의 상기 화합물 (1.4 g, 3.42 mmol) 을 칼륨 헥사메틸디실릴라자이드 (톨루엔 중 0.5 M 의 27.4 mL) 의 용액에 적가했다. 2 시간 후, 반응물을 아세트산으로 킨칭하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제 고체를 물에 취하고 여과했다. 핑크색 고체를 회수했다 (1.86 g); MS:364.0 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO-d $_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 8.83 (br. s, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[0405]

[0406]

단계 4: 무수 디클로로메탄 (30 mL) 중 상기 수득한 고체 (336 mg) 를 0°C 로 냉각시켰다. 보론 트리브로마이드 (4 ml, 디클로로메탄 중 1 M 용액) 를 첨가했다. 실온에서의 3 시간의 교반 후, 용액을 물/얼음/트리에틸아민 혼합물 (여러 방울) 에 취하고, 1 시간 동안 교반했다. 유기상을 회수하고, 건조시키고, 감압 하에 농축했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제했다 (디클로로메탄/메탄올 98/2). 오프-화이트 고체를 회수했다 (60 mg); MS: 350.2 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO-d $_6$ , 300 MHz): 9.06 (bs, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

[0407]

[0408]

실시예 3:

[0409] 2-클로로-4-히드록시-3-(3-메톡시페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온

[0410] 단계 1: 에틸 시아노아세테이트 (10.6 mL) 를 3'-메톡시아세토페논 (13.7 mL, 0.1 mol) 의 에탄올 (335 mL) 중 용액에 적가했다. 60°C 에서 20 분 후, 모르폴린 (30.5 mL) 을 첨가하고, 5 분 후 황 (6.4 g) 을 첨가했다. 가열은 72 시간 동안 수행하고, 이어서 실리카의 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제했다 (헵탄/에틸 아세테이트 9/1). 황색 고체를 회수했다 (3.5 g);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm): 7.26-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.07 (br. s, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).

[0411]

[0412] 단계 2: 디옥산 (9.3 mL) 및 피리딘 (523 μL) 중의 상기 수득한 화합물 (1.5g, 5.40 mmol) 의 용액에 페닐아세틸 클로라이드 (858 μl) 를 적가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 105°C 까지 가열하고, 이어서 용매를 증발시켰다. 미정제물을 디클로로메탄에 취했다. 유기상을 중탄산나트륨 수용액으로 2 회 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 증발에 의한 용매 제거 후, 결과로서 수득한 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 헵탄에 부었다. 형성된 고체 (1.44 g) 를 여과하고 헵탄으로 세척했다;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm): 11.22 (br. s, 1H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.22 (dd, 1H), 6.88-6.76 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.90 (t, 3H).

[0413]

[0414] 단계 3: 상기 수득한 화합물 (1.44 g, 3.64 mmol), N-클로로숙신이미드 (583 mg) 및 1,2-디클로로에탄 (25 mL) 의 용액을 40°C 에서 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄에 취하고, 물로 2 회 세척 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 미정제물을 임의의 추가 정제없이 사용했다;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm): 11.24 (br. s, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 7.24 (dd, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.78 (t, 3H).

[0415]

[0416] 단계 4: 테트라히드로푸란 (16 mL) 중의 상기 수득한 고체 (3.64 mmol) 의 용액을 칼륨 헥사메틸디실릴라자이드 (29 mL, 톨루엔 중 0.5 M) 에 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 45°C 까지 가열했다. 반응물을 아세트산으로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제하고 (헵탄/에틸 아세테이트 (4/1), 순수한 고체를 수득했다 (550 mg); MS: 384 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 11.60 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 7.41-7.20 (m, 6H), 6.97-6.89 (m, 3H), 3.75 (s, 3H).

[0417]

[0418] 실시예 4:

[0419] 2-시아노-3,5-디페닐-4-히드록시-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온

[0420] 단계 1: 벤조니트릴 (10 g, 97 mmol) 및 아세토니트릴 (10.2 ml, 195 mmol) 의 용액을 칼륨 tert-부톡시드 (20 g) 로 여러 부로 처리했다. 결과로서 수득한 진한 현탁액을 실온에서 밤새 교반했다. 디에틸에테르 및 중탄산나트륨 수용액을 첨가했다. 수용액을 디에틸에테르로 추출하고, 전체 유기상을 조합했다. 유기 용액을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거했다. 결과로서 수득한 오일을 에틸 아세테이트에 취하고, 헵탄에 부었다. 형성된 황색 고체 (8 g) 를 여과하고, 헵탄으로 세척했다;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm): 7.51-7.38 (m, 5H), 4.91 (bs, 2H), 4.24 (s, 1H).

[0421]

[0422] 단계 2: 에틸 시아노아세테이트 (3.4 mL) 를, 상기 수득한 화합물 (4.62 g, 32 mmol) 의 에탄올 (95 mL) 중 용액에 적가했다. 60°C 에서 20 분 후, 피페리딘 (635 μl) 을 첨가하고, 5 분 후 황 (1.13 g) 을 첨가했다. 가열을 72 시간 동안 수행하고, 실리카의 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제했다 (헵탄/에틸 아세테이트 9/1). 황색 고체를 회수했다 (1 g).

[0423] 단계 3: 상기 수득한 화합물 (1 g, 3.67 mmol), 디옥산 (5 mL) 및 피리딘 (200  $\mu$ L) 의 용액에, 페닐아세틸 클로라이드 (5 mL 의 디옥산 중 583  $\mu$ L) 의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 밤새 105°C 에서 가열한 후, 용매를 증발시켰다. 미정제물을 디클로로메탄에 의해 취했다. 유기상을 중탄산나트륨 수용액으로 2 회 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 황색 고체 (1.45 g) 를 회수하고, 증발로 용매를 제거했다;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 11.46 (bs, 1H), 7.45-7.34 (m, 8H), 7.26-7.23 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.89 (s, 2H), 0.82 (t, 3H).

[0424]

[0425] 단계 4: 칼륨 헥사메틸디실릴라자이드 (15 mL, 톨루엔 중 0.5 M) 를 상기 수득한 고체 (600 mg, 1.54 mmol) 의 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 용액에, 0°C 에서 적가했다. 1 시간 후, 반응물을 메탄올로 킨칭하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 최소의 메탄올에 취하고, 산성 pH 가 될 때까지 히드로클로라이드 용액 (4 M) 을 첨가했다. 베이지색 고체 (260 mg) 를 회수했다; MS:345.1 (M+1)

[0426]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 10.00 (bs, 1H), 7.56-7.21 (m, 10H).

[0427]

실시예 5:

[0428]

**2-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-히드록시-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온**

[0429]

단계 1: 에틸 시아노아세테이트 (6.8 mL) 를 2',6'-디플루오로아세트페논 (10 g, 64 mmol) 의 에탄올 (250 mL) 중 용액에 적가했다. 60°C 에서 20 분 후, 모르폴린 (19.6 mL) 을 첨가하고, 5 분 후에 황 (4.1 g) 을 첨가했다. 가열을 72 시간 동안 수행한 후, 실리카의 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제했다 (펜탄/에틸 아세테이트 95/5). 에틸시아노 아세테이트를 함유하는 오일성 화합물 (13.5 g) 을 회수했다; MS: 284.0 (M+1)

[0430]

단계 2: 상기 수득한 화합물 (50% 순도를 기준으로, 11.6 g, 20.4 mmol), 디옥산 (30 mL) 및 피리딘 (1.11 mL) 의 용액에 페닐아세틸 클로라이드 (25 mL 의 디옥산 중 3.24 mL) 의 용액을 적가했다. 1 시간 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 미정제물을 디클로로메탄에 취했다. 유기상을 중탄산나트륨 수용액으로 2 회 세척한 후, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 미정제물을 실리카 상에서 정제하여 (펜탄/에틸아세테이트 98/2), 원하는 화합물을 수득했다 (1 g); MS: 402.1 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 11.20 (br. s, 1H), 7.42-7.23 (m, 6H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.99 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.86 (t, 3H).

[0431]

[0432]

단계 3: 상기 수득한 화합물 (429 mg, 1 mmol), N-클로로숙신이미드 (190 mg) 및 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 의 용액을 환류에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄에 취하고, 물로 2 회 세척 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 미정제 오일 (410 mg) 을 임의의 추가 정제없이 사용했다; MS: 436.0 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 11.27 (br. s), 7.41-7.29 (m, 6H), 6.95-6.89 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.83 (t, 3H).

[0433]

[0434]

단계 4: 칼륨 헥사메틸디실릴라자이드 (10 mL, 톨루엔 중 0.5 M) 를 테트라히드로푸란 (50 mL) 중의 상기 수득한 고체 (410 mg, 0.94 mmol) 의 용액에 0°C 에서 적가했다. 실온에서 3 시간 후, 반응물을 메탄올로 킨칭하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 최소한의 메탄올에 취하고, 산성 pH 가 될 때까지 히드로클로라이드 용액 (4 M) 을 첨가했다. 석출된 고체를 최소한의 에틸 아세테이트에 취하고, 헵탄에 부었다. 석출된 고체 (106 mg) 를 여과하고, 헵탄으로 세척했다. 베이지색 고체 (260 mg) 를 회수했다; MS: 389.7 (M+1)

[0435]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.76 (bs, 1H), 7.56-7.12 (m, 8H).

[0436]

실시예 6:

[0437]

**4-히드록시-3-(2-히드록시-4-메틸페닐)-5-페닐-6,7-디히드로-티에노[2,3-b]피리딘-6-온**

[0438]

단계 1 : 아세톤 (175 mL) 중의 2'-히드록시-4'-메틸아세트페논 (10 g, 66.7 mmol), 칼륨 히드록시드 (5 g),

디메틸설페이트 (7.6 mL) 의 용액을 밤새 교반했다. 트리에틸아민을 첨가하여 과량의 디메틸설페이트를 파괴하고, 반응 혼합물을 여과했다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수득한 고체를 펜탄을 이용해 재결정화했다. 백색 결정 (9 g) 을 회수했다; MS: 165.1 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7.68 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0439]

[0440]

단계 2: 에틸 시아노아세테이트 (2.93 mL) 를, 상기 수득한 화합물 (4.5 g, 27.4 mmol) 의 에탄올 (100 mL) 중 용액에 적가했다. 60°C 에서 20 분 후, 모르폴린 (8.35 mL) 을 첨가하고, 5 분 후 황 (1.76 g) 을 첨가했다. 가열을 72 시간 동안 수행하고, 실리카의 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 실리카 상에서 정제했다 (펜탄/에틸 아세테이트 95/5). 황색 고체 (3.55g) 를 회수했다; MS: 292.1 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7.07 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.91 (t, 3H).

[0441]

[0442]

단계 3: 상기 수득한 화합물 (2 g, 6.87 mmol), 디옥산 (20 mL) 및 피리딘 (671  $\mu\text{L}$ ) 의 용액에 페닐아세틸 클로라이드 (995  $\mu\text{L}$ ) 를 적가했다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물 및 식염수로 세척했다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제 오일을 에틸 아세테이트/펜탄의 혼합물에서 결정화했다. 황색 고체 (2.3 g) 를 회수했다; MS: 410 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 11.04 (bs, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.04 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.95 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).

[0443]

[0444]

단계 4: 칼륨 헥사메틸디실릴라자이드 (17.6 mL, 톨루엔 중 0.5 M) 를, 테트라히드로푸란 (40 mL) 중의 상기 수득한 고체 (900 mg, 2.2 mmol) 의 용액에 0°C 에서 적가했다. 실온에서 2 시간 후, 반응물을 아세트산으로 키텡하고, 용매를 감압 하에 제거했다. 미정제물을 물에 취했다. 석출된 고체 (650 mg) 를 여과하고, 디에틸에테르로 세척했다; MS: 364.1 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz): 9.03 (bs, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

[0445]

[0446]

단계 5: 상기 수득한 화합물 (250 mg, 0.69 mmol) 의 디클로로메탄 중 현탁액에, 보론 트리브로마이드 (2.75 mL, 디클로로메탄 중 1 M) 를 적가했다. 0°C 에서 30 분 및 실온에서 45 분 후, 반응 혼합물을 얼음에 부었다. 석출된 백색 고체 (135 mg) 를 여과하고, 디에틸 에테르로 세척했다; MS: 350.1 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz): 9.25 (bs, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.03 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[0447]

[0448]

표 I 의 하기 화합물들이 유사하게 수득될 수 있다.

[0449] 표 I :

	R1	R2	R3	MS
1	에톡시카르보닐	페닐	페닐	392.1 (M+1)
2	메톡시카르보닐	페닐	페닐	378.0 (M+1)
3	카르복시	페닐	페닐	364.0 (M+1)
4	(N-메틸)-아미노 카르보닐	페닐	페닐	377.0 (M+1)
5	히드록시메틸	페닐	페닐	350.0 (M+1)
6	페닐	페닐	페닐	396.1 (M+1)
7	아미노카르보닐	페닐	페닐	363.0 (M+1)
8	메틸술폰닐	페닐	페닐	398.1 (M+1)
9	시아노	페닐	페닐	345.1 (M+1)
10	메틸	페닐	페닐	334.1 (M+1)

[0450]

11	메틸	페닐	2-히드록시페닐	350.2 (M+1)
12	메틸	페닐	피리딘-4-일	335.2 (M+1)
13	메틸	페닐	4-메톡시페닐	364.2 (M+1)
14	메틸	페닐	4-히드록시페닐	350.2 (M+1)
15	메틸	페닐	3-메톡시페닐	364.2 (M+1)
16	H	페닐	페닐	320.0 (M+1)
17	H	페닐	2-메톡시페닐	350.0 (M+1)
18	H	페닐	피리딘-3-일	321.0 (M+1)
19	H	페닐	4-메톡시페닐	350.0 (M+1)
20	H	페닐	4-히드록시페닐	336.1 (M+1)
21	H	페닐	4-시아노페닐	345.0 (M+1)
22	H	페닐	4-디메틸아미노페닐	363.1 (M+1)
23	H	페닐	3-메톡시페닐	350.0 (M+1)
24	H	페닐	3-트리플루오로메틸 페닐	388.1 (M+1)
25	H	4-브로모페닐	페닐	400.0 (M+1)
26	H	4-클로로페닐	페닐	354.0 (M+1)
27	H	4-플루오로페닐	페닐	338.0 (M+1)
28	H	4-브로모페닐	피리딘-3-일	399.0 (M+1)
29	H	4-브로모페닐	피리딘-4-일	400.9 (M+1)
30	H	4-브로모페닐	피리딘-2-일	400.9 (M+1)
31	H	4-히드록시페닐	페닐	336.1 (M+1)
32	H	4-메톡시페닐	페닐	350.1 (M+1)
33	H	나프트-2-일	페닐	370.1 (M+1)
34	H	1-히드록시나프 트-2-일	페닐	386.1 (M+1)
35	H	4-메틸페닐	페닐	334.1 (M+1)
36	H	4-트리플루오로- 메틸페닐	페닐	388.0 (M+1)
37	H	4-n-부틸페닐	페닐	376.1 (M+1)

[0451]

38	H	4-히드록시메틸 페닐	페닐	350.1 (M+1)
39	H	4-tert-부틸페닐	페닐	376.1 (M+1)
40	H	4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	380.1 (M+1)
41	H	4-히드록시페닐	4-히드록시페닐	352.0 (M+1)
42	H	4-메톡시페닐	4-플루오로페닐	368.0 (M+1)
43	H	4-히드록시페닐	4-플루오로페닐	354.1 (M+1)
44	H	4-플루오로페닐	4-메톡시페닐	368.0 (M+1)
45	H	4-플루오로페닐	4-히드록시페닐	354.1 (M+)
46	H	4-아미노카르보닐페닐	페닐	363.0 (M+1)
47	H	3-메톡시페닐	페닐	349.9 (M+1)
48	H	3-히드록시페닐	페닐	336.0 (M+1)
49	H	3-플루오로페닐	페닐	338.1 (M+1)
50	H	3-메틸페닐	페닐	334.0 (M+1)
51	H	3-브로모페닐	페닐	398.0 (M+1)
52	H	3-히드록시메틸 페닐	페닐	350.1 (M+1)
53	H	3-메틸술폰페닐	페닐	398.0 (M+1)
54	H	2-메톡시페닐	페닐	350.0 (M+1)
55	H	2-히드록시페닐	페닐	336.2 (M+1)
56	H	2-플루오로페닐	페닐	338.1 (M+1)
57	H	2-브로모페닐	페닐	395.6 (M-1)
58	H	2-클로로페닐	페닐	354.0 (M+1)

[0452]

59	H	2-메틸페닐	페닐	334.1 (M+1)
60	H	2,4-디메톡시페닐	페닐	380.1 (M+1)
61	H	2,4-디히드록시페닐	페닐	352.0 (M+1)
62	H	2-플루오로-4-히드록시페닐	페닐	352.0 (M-1)
63	H	2-플루오로-4-메톡시페닐	페닐	368.1 (M+1)
64	H	2,4-디플루오로페닐	페닐	356.0 (M+1)
65	H	2-벤질옥시-4-플루오로페닐	페닐	444.1 (M+1)
66	H	4-플루오로-2-히드록시페닐	페닐	352.0 (M-1)
67	H	3,5-디벤질옥시페닐	페닐	532.0 (M+1)
68	H	3,5-디히드록시페닐	페닐	352.1 (M+1)
69	H	3,5-디메톡시페닐	페닐	380.1 (M+1)
70	H	2-벤질옥시-5-플루오로페닐	페닐	444.1 (M+1)
71	H	3-플루오로-4-메톡시페닐	페닐	368.1 (M+1)
72	H	3-플루오로-4-히드록시페닐	페닐	354.1 (M+1)
73	H	4-브로모-3-메톡시페닐	페닐	428.0 (M+1)
74	H	4-브로모-3-히드록시페닐	페닐	413.9 (M+1)
75	H	5-플루오로-2-히드록시페닐	페닐	352.0 (M-1)
76	H	4-브로모-2-메톡시페닐	페닐	427.9 (M+1)

[0453]

		닐		
77	H	4-브로모-2-히드록시 페닐	페닐	413.9 (M+1)
78	H	2,6-디플루오로페닐	페닐	356.0 (M+1)
79	H	2-히드록시-5-메톡시 페닐	페닐	366.0 (M+1)
80	H	2-벤질옥시-5-메톡시 페닐	페닐	456.0 (M+1)
81	H	2-히드록시-4-메톡시 페닐	페닐	366.1 (M+1)
82	H	4-메틸-2-메톡시페닐	페닐	364.1 (M+1)
83	H	4-메틸-2-히드록시페 닐	페닐	350.1 (M+1)
84	H	3-메톡시-4-메틸페닐	페닐	364.1 (M+1)
85	H	3-히드록시-4-메틸페 닐	페닐	350.2 (M+1)
86	H	2-메톡시-4-메틸페닐	3-시아노페닐	389.1 (M+1)
87	H	2-히드록시-4-메틸페 닐	3-시아노페닐	375 (M+1)
88	H	2,6-디히드록시페닐	페닐	352 (M+1)
89	H	2-히드록시-6-메톡시 페닐	페닐	366 (M+1)
90	H	4-카르복시페닐	페닐	364.1 (M+1)
91	H	3-카르복시페닐	페닐	363.7 (M+1)
92	H	푸란-2-일	페닐	310.2 (M+1)
93	H	피라진-2-일	페닐	322.1 (M+1)
94	H	피리딘-3-일	페닐	321.1 (M+1)
95	H	피리딘-4-일	페닐	321.0 (M+1)

[0454]

96	CI	피리딘-4-일	페닐	354.9 (M+1)
97	CI	피리딘-3-일	페닐	355.0 (M+1)
98	CI	푸란-2-일	페닐	343.9 (M+1)
99	CI	4-카르복시페닐	페닐	398.0 (M+1)
100	CI	3,4-디플루오로페닐	페닐	390.0 (M+1)
101	CI	2-히드록시-4-메틸페닐	3-시아노페닐	409.0 (M+1)
102	CI	3-히드록시-4-메틸페닐	페닐	384.0 (M+1)
103	CI	3-메톡시-4-메틸페닐	페닐	398.1 (M+1)
104	CI	2-히드록시-4-메틸페닐	페닐	384.0 (M+1)
105	CI	2-메톡시-4-메틸페닐	페닐	398.0 (M+1)
106	CI	2,6-디플루오로페닐	페닐	389.7 (M+1)
107	CI	2-벤질옥시-5-플루오로페닐	페닐	476 (M-1)
108	CI	5-플루오로-2-히드록시페닐	페닐	386 (M-1)
109	CI	3-플루오로-4-히드록시페닐	페닐	388.0 (M+1)
110	CI	3-플루오로-4-메톡시페닐	페닐	402.0 (M+1)
111	CI	4-플루오로-2-히드록시페닐	페닐	386.0 (M-1)
112	CI	2-벤질옥시-4-플루오로페닐	페닐	478.1 (M+1)
113	CI	5-클로로-2-플루오로-4-히드록시페닐	페닐	421 (M+1)
114	CI	2,4-디플루오로-페닐	페닐	390 (M+1)

[0455]

115	Cl	2-플루오로-4-메톡시페닐	페닐	400 (M-1)
116	Cl	2-플루오로-4-히드록시페닐	페닐	388 (M+1)
117	Cl	2-메틸페닐	페닐	368.0 (M+1)
118	Cl	2-클로로페닐	페닐	387.9 (M+1)
119	Cl	2-플루오로페닐	페닐	372 (M+1)
120	Cl	2-벤질옥시페닐	페닐	460.1 (M+1)
121	Cl	2-히드록시페닐	페닐	368.0 (M-1)
122	Cl	2-메톡시페닐	페닐	384.1(M+1)
123	Cl	3-카르복시페닐	페닐	398.0 (M+1)
124	Cl	3-히드록시메틸페닐	페닐	384.1 (M+1)
125	Cl	3-메틸페닐	페닐	368.0 (M+1)
126	Cl	3-플루오로페닐	페닐	372.0 (M+1)
127	Cl	3-에톡시페닐	페닐	398.0 (M+1)
128	Cl	3-메톡시페닐	페닐	384.0 (M+1)
129	Cl	4-메톡시페닐	3-시아노페닐	409.0 (M+1)
130	Cl	4-플루오로페닐	3-카르복시페닐	416.0 (M+1)
131	Cl	4-플루오로페닐	3-시아노페닐	396.9 (M+1)
132	Cl	4-히드록시페닐	4-플루오로페닐	388.1 (M+1)
133	Cl	4-tert-부틸페닐	페닐	410.1 (M+1)
134	Cl	4-n-부틸페닐	페닐	410 (M+1)
135	Cl	4-메틸	페닐	368.0 (M+1)
136	Cl	1-히드록시-나프트-2-일	페닐	420.1 (M+1)

[0456]

137	Cl	나프트-2-일	페닐	404 (M+1)
138	Cl	4-히드록시페닐	페닐	369.9 (M+1)
139	Cl	4-메톡시페닐	페닐	384.0 (M+1)
140	Cl	4-플루오로페닐	페닐	372 (M+1)
141	Cl	페닐	N-메틸-3-아미노카 르보닐페닐	411 (M+1)
142	Cl	페닐	3-아미노이미노메 틸페닐	396 (M+1)
143	Cl	페닐	3-트리플루오로메 틸페닐	422 (M+1)
144	Cl	페닐	3-카르복시페닐	379 (M+1)
145	Cl	페닐	3-메틸술폰닐페닐	430 (M-1)
146	Cl	페닐	3-아미노히드록시- 이미노메틸페닐	412 (M+1)
147	Cl	페닐	3-시아노페닐	379 (M+1)
148	Cl	페닐	3-히드록시페닐	370.0 (M+1)
149	Cl	페닐	3-메톡시페닐	382.3 (M-1)
150	Cl	페닐	N-메틸-4-아미노카 르보닐페닐	409 (M-1)
151	Cl	페닐	4-아미노카르보닐 페닐	395 (M-1)
152	Cl	페닐	4-트리플루오로메 틸페닐	388 (M+1)
153	Cl	페닐	4-카르복시페닐	396 (M-1)
154	Cl	페닐	4-메틸술폰닐페닐	430 (M-1)
155	Cl	페닐	4-아미노히드록시- 이미노메틸페닐	412 (M+1)
156	Cl	페닐	4-히드록시페닐	370.2 (M+1)
157	Cl	페닐	4-메톡시페닐	384.0 (M+1)

[0457]

158	Cl	페닐	2-벤질옥시페닐	460.1 (M+1)
159	Cl	페닐	2-히드록시페닐	370.0 (M+1)
160	Cl	페닐	2-메톡시페닐	383.9 (M+1)
161	Br	페닐	페닐	397.5 (M+1)
162	Cl	페닐	페닐	353.8 (M+1)

[0458]

	R1	R2	R3	MS
163	메틸	페닐	2-메톡시페닐	364.0 (M+1)
164	클로로	페닐	2-메틸페닐	367.1 (M+1)
165	클로로	페닐	2-플루오로페닐	372 (M+1)
166	클로로	페닐	피리딘-3-일	355 (M+1)
167	클로로	페닐	6-메톡시피리딘-3-일	384.9 (M+1)
168	클로로	페닐	티오펜-2-일	359.8 (M+1)
169	클로로	페닐	티오펜-3-일	359.8 (M+1)
170	클로로	페닐	3-메틸옥사졸-5-일	358.9 (M+1)
171	클로로	페닐	4-트리플루오로메틸페닐	422 (M+1)
172	클로로	페닐	4-플루오로페닐	372 (M+1)
173	클로로	페닐	4-클로로페닐	388 (M+1)
174	클로로	페닐	4-메틸페닐	368 (M+1)
175	클로로	페닐	3-플루오로페닐	372 (M+1)
176	클로로	페닐	3-메틸페닐	368 (M+1)
177	클로로	페닐	3,4-디메톡시페닐	414 (M+1)
178	클로로	4-클로로페닐	페닐	388 (M+1)
179	클로로	나프트-일	페닐	403.6 (M+1)
180	H	2-에톡시피리딘-5-일	페닐	365 (M+1)
181	클로로	4-에틸페닐	페닐	382 (M+1)

[0459]

182	클로로	4-이소프로필페닐	페닐	396 (M+1)
183	클로로	4-프로필페닐	페닐	396.3 (M+1)
184	클로로	5-클로로-1-히드록 시나프트-2-일	페닐	454 (M+1)
185	클로로	1-히드록시나프트- 2-일	4-플루오로페닐	438 (M+1)
186	클로로	1-히드록시나프트- 2-일	4-메틸페닐	434 (M+1)
187	클로로	4-플루오로-2-메톡 시페닐	페닐	402 (M+1)
188	H	4-플루오로-2-히드 록시페닐	4-메틸페닐	368 (M+1)
189	클로로	5-플루오로-2-메톡 시페닐	페닐	402 (M+1)
190	클로로	3,4-디메톡시페닐	페닐	414.1 (M+1)
191	H	4-플루오로-2-히드 록시페닐	4-메톡시페닐	384.0 (M+1)
192	클로로	2-히드록시-4-메틸 페닐	3-카르복시페닐	428.3 (M+1)
193	클로로	4,5-디플루오로-2- 히드록시	페닐	406 (M+1)
194	클로로	2-히드록시-4-메틸 페닐	4-메틸페닐	398 (M+1)
195	클로로	2-히드록시-4-메틸 페닐	피리딘-3-일	385.1 (M+1)
196	클로로	3,4-디메틸페닐	페닐	382 (M+1)
197	클로로	3-플루오로-2-메톡 시-4-메틸페닐	페닐	382 (M+1)
198	H	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	페닐	366 (M-1)

[0460]

199	H	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	4-메틸페닐	394 (M-1)
200	H	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	4-플루오로페닐	398 (M-1)
201	클로로	2-메톡시-3,4-디메 틸페닐	페닐	410 (M-1)
202	클로로	2-히드록시-3,4-디 메틸페닐	페닐	398 (M+1)
203	클로로	4-플루오로페닐	4-플루오로페닐	390 (M+1)
204	H	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	4-플루오로페닐	386 (M+1)
205	H	3-플루오로-2-메톡 시-4-메틸페닐	4-플루오로페닐	434 (M+1)
206	클로로	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	4-플루오로페닐	420 (M+1)
207	클로로	2-히드록시-4,5-디 메틸페닐	페닐	398 (M+1)
208	클로로	3,4-디플루오로-2- 히드록시페닐	페닐	406 (M+1)
209	클로로	4-에틸-2-히드록시 페닐	페닐	398 (M+1)
210	클로로	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	페닐	402 (M+1)
211	플루오로	3-플루오로-2-히드 록시-4-메틸페닐	4-플루오로페닐	402 (M-1)
212	클로로	4-플루오로-2-히드 록시페닐	4-메톡시페닐	418 (M+1)

[0461]

213	클로로	4-플루오로-2-히드 록시페닐	4-플루오로페닐	406 (M+1)
214	클로로	4-플루오로-2-히드 록시페닐	4-메틸페닐	402 (M+1)

[0462]

[0463] 생물학적 검정

[0464] - 효소 활성

[0465] 하기의 생물학적 시험은 AMPK 단백질 (재조합체  $\alpha 1\beta 1\gamma 2$ ) 에 대한 화학식 I 의 상기 화합물들의 효능 결정을 가능케 한다.

[0466] 인간 재조합체 AMPK 효소를 대장균에서 발현시키고, 효소 활성 측정 전에 LKB1 에 의해 시험관내에서 재활성화시켰다. AMPK 효소 활성은 A Delfia 기법을 이용하여 검정했다. AMPK 효소 활성 검정은, 일련의 희석물 중의 합성 펩티드 기질 (AMARAASAAALARRR, "AMARA" 펩티드) 및 활성화제의 존재 하에 마이크로타이터 플레이트 (50 mM HEPES 완충액, 각각 125  $\mu$ M ATP 를 이용하여 pH 7.4) 에서 수행했다.

[0467] AMPK (50 내지 100 ng) 의 첨가로 반응을 개시했다. 혼합에 후속하여, 플레이트를 30 분 동안 실온에서 인큐베이션했다. 효소 활성은 항-포스포세린 항체를 이용하여 검정하여, AMARAA 에 혼입된 포스페이트의 양을 측정했다.

[0468] N° : 분자의 갯수

[0469] 활성: 30 μM 에서의 화학식 I 의 화합물의 대조군 (기저 활성) 의 % 와, 30 μM 에서의 AMP (자연 기질) 의 대조군 (기저 활성) 의 % 사이의 비율.

[0470] 표 II 에서의 화학식 I 의 화합물들은, 해당 비율이 90% 이상인 경우, AMPK 의 직접적인 활성화제로서 간주된다.

[0471] 표 II

번호	활성	번호	활성	번호	활성	번호	활성
3	102	20	99	32	147	42	110

[0472]

9	410	22	121	33	201	44	98
10	96	23	202	34	625	45	114
13	126	25	119	35	126	47	117
14	116	26	128	36	121	48	109
15	181	27	114	38	119	49	131
16	107	28	109	40	109	50	103
19	96	29	103	41	92	52	176
55	146	63	115	73	94	81	223
56	107	64	109	74	112	83	403
58	103	66	144	75	135	84	158
60	100	68	98	77	257	85	406
61	146	71	131	78	160	87	287
62	101	72	150	79	593	100	103
104	236	111	136	121	143	129	102
105	206	113	95	124	195	130	117
106	115	114	115	125	101	131	331
108	305	115	118	126	98	132	108
109	200	116	120	127	122	134	93
110	121	119	101	128	181	135	113
136	488	142	126	149	120	155	95
137	129	143	99	150	130	156	95
138	114	144	116	151	134	157	147
139	114	145	90	152	99	158	110
140	123	146	103	153	111	159	164
141	403	148	121	154	131	161	113
						162	107
164	354	176	245	189	175	204	189
165	238	177	234	190	256	205	148
166	225	178	138	191	187	206	184
167	592	179	284	192	193	207	213
168	174	181	559	193	139	208	131
169	196	182	165	194	183	209	297
170	423	183	146	195	156	210	181
171	147	184	167	196	165	211	149
172	153	185	284	198	363	212	183

[0473]

173	160	186	192	201	122	213	349
174	245	187	124	202	305	214	207
175	252	188	183	203	251		

[0474]

[0475] 근육에서의 글루코오스 흡수

[0476] 골격근은 인슐린-자극 글루코오스 처리의 주된 부위이고, 상기 표적 조직에서의 인슐린 내성은 오랜 동안 제 2

형 당뇨병 (T2D) 의 발병에서의 기여 인자로 보여져 왔다. 따라서, 인슐린 신호전달과는 독립적으로 골격근 글루코오스 흡수를 자극하는 대안적인 경로가 잠재적으로 T2D 대상체에서의 혈당 조절을 잠재적으로 개선할 수 있다. 운동은 인슐린 경로와는 독립적으로 골격근에서의 글루코오스 흡수를 자극하지만, 근원적인 분자적 메커니즘이 더 큰 부분을 차지하고 있다. 글루코오스 수송이 시험관내 수축에 대한 응답에서의 분리된 골격근에서 증가할 수 있다는 관찰사실은, 내부 세포 에너지 결핍에 의해 유도되는 신호전달 경로가, 수축-유도성 글루코오스 흡수에 대해 부분적으로 원인을 제공한다는 점을 시사한다. AMPK 는 수축-유도성 골격근 글루코오스 흡수에 대한 매력적인 후보로 간주되는데, 이는 그것이 AMP 에서의 상승 및 크레아틴 포스페이트 에너지 저장에서의 감소와 동시에 활성화되기 때문이다 (Hubter C.A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266; 1997). 더욱이, AMPK 의 AICAR-유도성 활성화는 글루코오스 흡수를 증가시킨다 (Merrill G.F. 등, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273: E1107- E1112; 1997).

- [0477] - H-2Kb 세포에서의 글루코오스 흡수 (시험관내 세포 시험)
- [0478] 하기의 세포 시험은, 근육 세포 모델에서의 글루코오스 흡수에 대한 화학식 I 의 화합물과 같은 AMPK 활성화제의 유효성 측정을 가능케 한다.
- [0479] 이형접합성 H-2Kb tsA58 트랜스제닉 마우스로부터 유도된 H-2Kb 세포는, 매트리지젤 (matrigel) 로 코팅한 플레이트에서의 24-웰에서 배양하고, 33°C 에서 4 시간 동안, Fryer 등 (Diabetes 49 (12): 1978, 2000) 이 기재한 것과 같은 허용적 조건 하에 배양했다.
- [0480] 근육에서의 분화를 위해, 세포를 비-허용 조건 (인터페론- $\gamma$  부재 하의 37°C) 하에 배양했다. 3 일 후, 세포를 4 시간 동안, 상이한 농도의 시험 분자들을 포함하는 DMEM 1g/l 글루코오스 배양 배지에서 인큐베이션했다. 이어서, 글루코오스 흡수를, 방사선표지된 2-데옥시-D-[1,2<sup>3</sup>H] 글루코오스를 이용하여 10 분 동안 세포를 인큐베이션하여 측정했다.
- [0481] 글루코오스 흡수는, 플레이트를 빙냉 NaCl 0.9% 를 사용해 2 회 신속하게 세척하여 종결했다. 이어서, 세포를 0.1 N NaOH 에 30 분 동안 용해시켰다. 방사활성은 액체 신틸레이션 카운팅으로 측정했다.
- [0482] N° : 분자의 갯수
- [0483] 활성 (표 III): 인슐린 (170 nM) 에 의해 유도된 글루코오스 흡수 이상의 글루코오스 흡수를 위한 화합물 (I) 의 농도
- [0484] ++ 또는 \*\* 화합물 (I) 의 농도  $\leq 10$  마이크로몰농도
- [0485] + 또는 \* 화합물 (I) 의 농도  $>10$  마이크로몰농도

[0486] 표 III

N°	활성	N°	활성	N°	활성	N°	활성	N°	활성
9	*	27	*	102	**	126	*	143	*
10	*	33	*	103	*	127	*	148	**
13	*	34	*	104	*	128	*	149	**
14	*	35	**	108	*	129	**	156	**
15	*	36	*	109	**	131	*	157	**
19	*	47	*	111	*	136	**	161	**
20	*	63	*	115	**	137	*	162	**
22	**	83	*	119	*	138	**		
23	*	100	**	121	*	139	**		
26	*	101	*	125	**	140	**		
164	+	176	++	189	+	204	+		
165	+	177	++	190	+	205	+		
166	+	178	++	191	+	206	+		
167	++	179	++	192	++	207	+		
168	++	181	++	193	+	208	+		
169	++	182	+	194	++	209	++		
170	++	183	+	195	+	210	++		
171	+	184	++	196	++	211	+		
172	+	185	++	198	+	212	+		
173	++	186	++	201	+	213	+		
174	+	187	+	202	++				
175	+	188	+						

[0487]

[0488] 본 발명의 화합물들은 인슐린과는 독립적으로 H-2Kb 로 명명한 근육 세포주에서의 글루코오스 흡수를 증가시킬 수 있다.

[0489] 효소 시험에 이어 세포 시험의 결과로서 수득한 상기 데이터는 화학식 I 에서 정의된 티에노피리돈 유도체가 직접적인 AMPK 활성화제이고, 상기 화합물들은, 바람직하게는 근육 세포에서, 글루코오스 흡수를 증가시킬 수 있음을 보여준다.