(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 333/38

(11) 공개번호 10-2004-0062583
(43) 공개일자 2004년07월07일

(21) 출원번호 10-2004-7006058
(22) 출원일자 2004년04월23일
번역문 제출일자 2004년04월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/031568
(87) 국제공개번호 WO 2003/035629
(86) 국제출원출원일자 2002년10월15일
(87) 국제공개일자 2003년05월01일

(30) 우선권주장 60/352,012 2001년10월25일 미국(US)

(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 데디오스,알폰소
스페인28100알코벤다스아베니다데라인두스뜨스리아30릴리에세.아.

그로스만,코라,수
미국46250인디애나주인디애나폴리스바론코트5838

힙스킨드,필립,아서
미국46163인디애나주뉴팔레스타인사우쓰캐빈코트4255

린,호-쉔
미국46217인디애나주인디애나폴리스트레벨리안웨이8128

롭,카렌,린
미국46219인디애나주인디애나폴리스이스트로웰애비뉴5625

로뻬데우랄데가르멘디아,베아뜨리
스페인28100알코벤다스아베니다데라인두스뜨스리아30릴리에세.아.

로페즈,조세,에두아르도
미국46038인디애나주피셔스체스트윅레인10224

마더,메리,마가렛
미국46038인디애나주피셔스아베리로우11188

리체트,마이클,엔리코
미국46250인디애나주인디애나폴리스바론코트5832

시,추안
미국46033인디애나주카멜페블포인트패스12532

(74) 대리인 장수길
김영

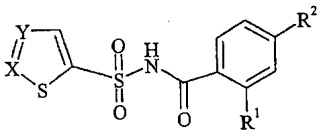
심사청구 : 없음

(54) 항신생물제로서의 티오펜- 및 티아졸술폰아미드

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 항신생물성 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



색인어

N-[벤조일]-헤테로아릴술폰아미드, 감수성 신생물 치료제

명세서

기술분야

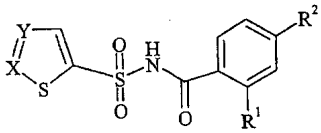
최근 몇년간 신생물성 질환을 퇴치하기 위한 화학 치료제 및 치료법 개발에 주요한 발전이 이루어졌다. 이러한 계속적인 발전에도 불구하고, 암은 계속 인간에게 참을 수 없는 통증과 고통을 주고 있다. 악성 신생물 및 백혈병을 치료하기 위한 신규하고 더욱 우수한 방법의 필요성은, 특히 수술이 불가능하거나 전이성인 고형 종양 분야에서 신규 화합물군을 개발하기 위한 노력을 계속 자극하고 있다. 신생물과 관련된 기본적인 생물학적 과정에 관한 정보들이 최근 쇄도함에 따라, 종양의 이질성에 대한 이해가 더욱 깊어지게 되었다. 신생물성 세포군 사이에서의 이러한 고도의 이질성 때문에, 신규 화학 치료제는 광범위한 활성 및 허용가능한 치료 지수를 가져야만 한다. 또한, 그러한 약제는 화학적으로 안정해야 하며 다른 약제와 상용성이어야 한다. 임의의 화학치료 요법은 또한, 환자에게 가능한한 편리하고 통증이 없어야 함이 중요하다.

화학치료 및 방사선이 암 치료에 자주 사용되며, 악성 질병에 있어서 종종 어느정도는 반응을 나타내기도 하지만 드물게 치료된다. 대부분 고형 종양은 내피 세포를 포함하는 악성 세포 및 간질 세포의 증식으로 종괴가 커진다. 종양이 직경 2 내지 3 밀리미터 이상으로 성장하기 위해서는, 혈관생성으로 알려진 과정인 맥관 구조를 형성해야 한다. 안지오스타틴 및 엔도스타틴에 의한 종양-유도 혈관생성을 억제하면, 항종양 활성이 야기되는 것으로 보고되고 있다 (O'Reilly, et al ., Cell , **88** , 277-285 (1997)). 혈관생성은 대부분 고형 종양에서 종괴 증대의 중요한 요소이므로, 이 과정을 억제하는 신규 약제의 개발이 항종양 요법을 위한 유망한 접근법이다. 항종양 요법에 대한 이러한 접근법은, 통상적인 화학 요법의 독성 부작용 또는 약물 내성-유도 특성이 없을 수 있다 (Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis , The Harvey Lectures, Series 92, pages 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

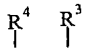
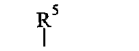
본 발명은 감수성 신생물의 치료에 유용한 신규 N-[벤조일]-헤테로아릴술폰아미드 화합물을 제공한다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염을 제공한다.

화학식 I



상기 식 중,

-X=Y-는  또는  이고;

R^1 은 할로, C_1-C_6 알킬 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 할로, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬티오 또는 할로이고;

R^4 는 수소, 할로, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬, -COO(C_1-C_6 알킬), C_1-C_4 알콕시로 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬, 시아노, C_1-C_6 알킬티오, CF_3, S-페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 할로, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이다.

본 발명은 또한, 감수성 신생물의 치료가 필요한 포유동물에게 종양파괴 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 감수성 신생물의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 종양 혈관생성 억제가 필요한 포유동물에게 혈관생성 억제량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 종양 혈관생성의 억제 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 제제를 제공한다.

본 발명은 또한, 감수성 신생물의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명은 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물을 함유하는 감수성 신생물의 치료를 위한 제약 제 제를 제공한다. 나아가, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 감수성 신생물의 치료 방법을 포함한다.

발명의 상세한 설명

상기 화학식에 사용된 일반적인 화학 용어는 통상적인 의미를 갖는다. 예를 들어, 용어 'C_1-C_6 알킬'은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실 잔기를 포함한다. 용어 'C_1-C_4 알킬'은 C_1-C_6 알킬의 의미에 포함되고, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 이소부틸, 및 tert-부틸을 의미한다. 용어 'C_1-C_4 알콕시'는 산소 원자를 통해 모분자에 연결된 C_1-C_4 알킬기를 의미하며, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시기 등을 포함한다. 용어 '할로'는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 의미한다.

용어 '포유동물'은 피부위가 털로 덮히고, 암컷에 있어서 새끼를 먹이기 위한 젖-생산 유선을 특징으로 하는 포유류의 임의의 다양한 온혈 척추 동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

화학식 I의 모든 화합물이 항신생물로 유용하나, 특정 군의 화합물이 바람직하다. 하기 단락은 이러한 바람직한 군을 기술한다.

a) R^1 이 할로, C_1-C_6 알킬 또는 CF_3 이거나;

b) R^1 이 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸 또는 CF_3 이거나;

c) R^1 이 할로 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

d) R^1 이 클로로이거나;

e) R^1 이 브로모이거나;

f) R^1 이 메틸이거나;

g) R^1 이 CF_3 이거나;

h) R^2 가 할로, 니트로, C_1-C_6 알킬 또는 CF_3 이거나;

i) R^2 가 클로로, 브로모, 니트로, 메틸 또는 CF_3 이거나;

j) R^2 가 할로 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

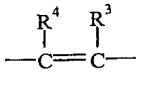
k) R^2 가 클로로이거나;

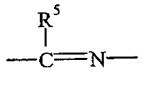
l) R^2 가 브로모이거나;

m) R^2 가 메틸이거나;

n) R^2 가 NO_2 이거나;

o) R^2 가 CF_3 이거나;

p) -X=Y-가  이거나;

q) -X=Y-가  이거나;

r) R^3 이 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_6 알킬티오이거나;

s) R^3 이 H, 클로로, 브로모, 메틸, 메톡시 또는 메틸티오이거나;

t) R^3 이 H 또는 할로이거나;

u) R^3 이 H이거나;

v) R^3 이 브로모이거나;

w) R^3 이 클로로이거나;

x) R^3 이 C_1-C_6 알킬이거나;

y) R^3 이 메틸이거나;

z) R^3 이 C_1-C_4 알콕시이거나;

aa) R^3 이 메톡시이거나;

bb) R^3 이 C_1-C_6 알킬티오이거나;

cc) R^3 이 메틸티오이거나;

dd) R^4 가 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_4 알콕시로 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, 시아노, S-페닐 또는 피리디닐이거나;

ee) R^4 가 H, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메틸티오, CH_2OCH_3, 메톡시, 시아노, S-페닐 또는 피리디닐이거나;

ff) R^4 가 C_1-C_6 알킬이거나;

gg) R^4 가 메틸이거나;

hh) R^4가 에틸이거나;

ii) R^4가 프로필이거나;

jj) R^4가 할로이거나;

kk) R^4가 클로로이거나;

ll) R^4가 브로모이거나;

mm) R^4가 수소이거나;

nn) R^4가 C_1-C_4 알콕시이거나;

oo) R^4가 메톡시이거나;

pp) R^4가 -COO(C_1-C_6 알킬)이거나;

qq) R^4가 C_1-C_4 알콕시로 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬이거나;

rr) R^4가 CH_20CH_3이거나;

ss) R^4가 시아노이거나;

tt) R^4가 C_1-C_6 알킬티오이거나;

uu) R^4가 S-페닐이거나;

w) R^4가 피리디닐이거나;

ww) R^5가 할로이거나;

xx) R^5가 클로로이거나;

yy) R^5가 C_1-C_4 알콕시이거나;

zz) R^5가 메톡시이거나;

aaa) R^5가 C_1-C_6 알킬이거나;

bbb) R^5가 메틸이거나;

ccc) R^1 및 R^2가 독립적으로 할로 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

ddd) R^1 및 R^2가 클로로, 브로모이거나 R^1이 메틸이고 R^2가 클로로이거나;

eee) R^1 및 R^2가 클로로이거나;

fff) R^1가 메틸이고 R^2가 클로로이다.

상기 군을 조합하여 추가의 바람직한 군을 형성할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

화학식 I의 화합물은 항신생물제이다. 따라서, 본 발명은 또한 감수성 신생물의 치료가 필요한 포유동물에게 종양파괴 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 감수성 신생물의 치료 방법을 제공한다. 본 화합물은 종양 및 암종을 포함하는 감수성 신생물, 예를 들어 중추 신경계의 신생물: 다형성 교모세포증, 성상세포종, 희돌기 교세포 종양, 뇌실막 및 맥락막 신경총 종양, 송과체 종양, 신경 종양, 수모세포종, 신경초종, 수막종, 뇌막 육종; 눈의 신생물: 기저세포 암종, 편평세포 암종, 흑색종, 횡문 근육종, 망막 모세포종; 내분비선의 신생물: 뇌하수체 신생

물, 갑상선의 신생물, 부신피질의 신생물, 신경 내분비계의 신생물, 위소장췌장 내분비계의 신생물, 생식선의 신생물; 머리 및 목의 신생물: 머리 및 목 암, 구강, 인두, 후두, 치원성 종양; 흉곽의 신생물: 대세포 폐암종, 소세포 폐암종, 비-소세포 폐암종, 악성 중피종, 흉선종, 흉곽의 일차 생식 세포 종양; 소화관의 신생물: 식도의 신생물, 위의 신생물, 간의 신생물, 담낭의 신생물, 외분비 췌장의 신생물, 소장, 충수 및 복막의 신생물, 결장 및 직장의 선암종, 항문의 신생물; 생식비뇨기관의 신생물: 신세포 암종, 신우 및 뇨관의 신생물, 방광의 신생물, 요도의 신생물, 전립선의 신생물, 음경의 신생물, 고환의 신생물; 여성 생식기의 신생물: 음문 및 질의 신생물, 자궁 경부의 신생물, 자궁 체부의 선암종, 난소암, 부인과 육종; 유방의 신생물; 피부의 신생물: 기저세포 암종, 편평세포 암종, 피부섬유 육종, 메르켈 세포 종양; 악성 흑색종; 뼈 및 연조직의 신생물: 골원성 육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 원시 신경외배엽 종양, 맥관육종; 조혈계의 신생물: 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, HTLV-1 및 T-세포 백혈병/림프종, 만성 림프구성 백혈병, 모상 세포 백혈병, 호지킨 병, 비호지킨 림프종, 비만 세포 백혈병; 및 소아의 신생물: 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 신경모 세포종, 골 종양, 횡문 근육종, 림프종, 신장 종양의 치료에 유용할 것으로 여겨진다. 특히, 본 화합물은 고형 종양, 특히 결장 및 직장의 종양 치료에 유용할 것으로 여겨진다. 화학식 I의 화합물의 투여로 치료되는 포유동물은 인간이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 사실상 산성으로 존재하므로, 따라서 임의의 다수 무기 및 유기 염기, 예를 들어 아민 및 4급 암모늄 염기와 반응하여, 제약상 허용가능한 염기 부가염을 형성할 수 있다. 대상 화합물의 수용액이 필요한 경우, 손쉬운 투여를 위해 화학식 I의 화합물을 제약상 허용가능한 염기 부가염으로 전환하는 것이 바람직하다. 화학식 I의 화합물은 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화리튬을 포함하나 이에 한정되지는 않는 알칼리 금속- 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염 및 중탄산염과 같은 염기성 물질과 반응하여, 제약상 허용가능한 염, 예를 들어 상응하는 나트륨, 칼륨, 리튬 또는 칼슘염을 형성할 수 있다. 나트륨 및 칼륨염이 특히 바람직하다.

염 형성에 적절한 아민은 예를 들어 1급, 2급 및 3급 지방족 및 방향족 아민, 예를 들어 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, i-프로필아민, 4개 이성질체의 부틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 디-n-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 이소퀴놀린, 특히 에틸-, 프로필-, 디에틸- 또는 트리에틸아민이지만, 특히 이소프로필아민 및 디에탄올아민이다.

4급 암모늄 염기의 예는 통상적으로 히드록시암모늄염의 양이온, 예를 들어 테트라메틸암모늄 양이온, 트리메틸벤질암모늄 양이온, 트리에틸벤질암모늄 양이온, 테트라에틸암모늄 양이온 또는 트리메틸에틸암모늄 양이온이지만, 또한 암모늄 양이온이다.

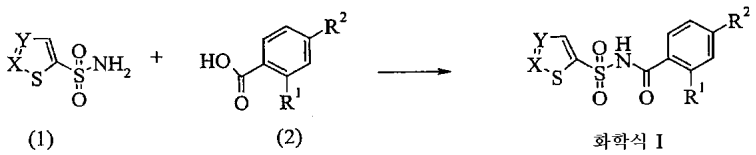
당업자는 특정 치환체를 도입하여 화학식 I의 화합물에 비대칭성이 생성된다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 본 발명은 모든 거울상이성질체 및 라세미체를 포함하는 거울상이성질체의 혼합물을 고려한다. 키랄 중심을 함유하는 본 발명의 화합물이 단일 거울상이성질체인 것이 바람직하다. 본 발명은 또한 모든 부분입체이성질체를 고려한다.

본 발명의 화합물은 다양한 절차에 의해 제조될 수 있으며, 그 일부를 하기 반응식에서 도시하였다. 하기 반응식의 개별 단계를 변경하여 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다는 것이 당업자에게 인식될 것이다. 이러한 변화의 일부가 논의된다.

화학식 I의 화합물을 제조하는데 요구되는 특정 순서의 단계는 합성되는 특정 화합물, 출발 화합물 및 치환된 잔기의 상대적 불안정성에 따라 다르다.

본 발명의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 화학식 I의 화합물은, 하기 반응식에 기술된 바와 같이 적절하게 치환된 티에닐- 또는 티아졸릴-술폰아미드를 적절하게 치환된 벤조산과 커플링하여 제조할 수 있다. 변수 R^1, R^2, X 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

반응식 I



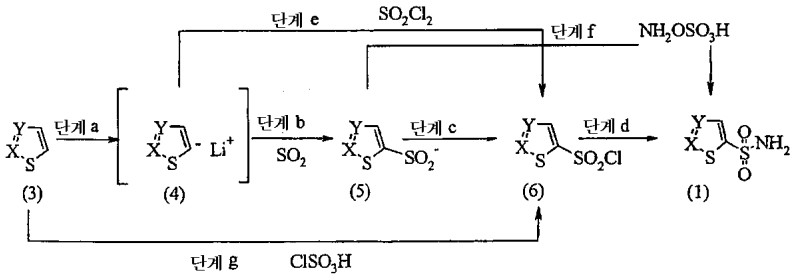
(1) (2) 화학식 I

임의 치환되는 벤조산은 당업자에게 공지된 표준 펩티드 커플링 조건하에서 적절한 술폰아미드로 커플링된다. 특히, 티에닐- 또는 티아졸릴-술폰아미드 및 벤조산은 펩티드 커플링제의 존재하에, 임의로는 촉매 존재하에 커플링된다.

적절한 펩티드 커플링제는 N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC) 및 1-(3-(1-피롤리디닐)프로필)-3-에틸카르보디이미드 (PEPC)를 포함한다. EDC의 중합체 지지형 (*tetrahedron Letters* , **34** (48), 7685 (1993)) 및 PEPC (미국 특허 제5,792,763호)가 기술되어 있으며, 본 발명의 화합물의 제조에 매우 유용하다. 커플링 반응을 위한 적절한 촉매는 N,N-[디메틸]-4-아미노피리딘 (DMAP)을 포함한다. 모든 시약은 적절한 용매, 통상적으로는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디에틸 에테르 중에서 합해지고, 상온 내지 용매의 환류 온도 정도의 온도에서 1 내지 72시간 동안 교반된다. 과량 또는 비반응된 술폰아미드 또는 벤조산이 반응 혼합물에 잔류되면 적절한 산성 또는 염기성 수지를 첨가한 후 여과하여 제거할 수 있다. 별법으로, 이러한 시약은 추출 기술에 의하여 제거될 수 있다. 목적하는 생성물은 표준 추출 및 결정화 기술에 의하여 단리되고, 필요에 따라 또는 바람직한 경우, 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제될 수 있다. 중합체-결합 시약이 사용되는 경우, 이는 여과에 의해 반응 혼합물로부터 편리하게 제거될 수 있다.

필수 벤조산 및 술폰아미드는 시판되거나 당업자에게 잘 공지된 방법, 예컨대 하기 합성 반응식에 의해 제조될 수 있다. 변수 R^1, R^2, X 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, Z는 시아노기 또는 할라이드이다.

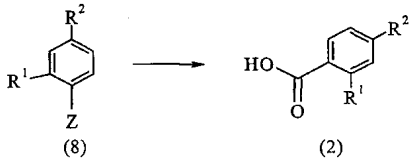
반응식 II



반응식 II는 화학식 1의 술폰아미드의 형성 중 화학식 3의 티오펜 및 티아졸의 술폰화를 묘사한다. 술폰화를 위한 합성 조건은 티오펜 출발 물질의 관능기에 따라 다르다. 예를 들어, 단계 a에서, 리튬 염기, 예컨대 n-부틸 리튬이 -78 ℃ 내지 실온에서 동일계에 화학식 4의 음이온을 생성하는데 사용된다. 음이온을 술폰화제, 예컨대 이산화황으로 켄칭하여 (단계 b), 화학식 5의 화합물을 얻는다. 화학식 5를 N-클로로숙신이미드와 추가 반응시켜 (단계 c) 화학식 6의 술포닐 클로라이드를 얻는다. 별법으로, 화학식 4를 술포닐 클로라이드로 처리하여 (단계 e) 화학식 6의 술포닐 클로라이드를 바로 얻을 수 있다 (Howbert, J. J.; Mohamadi, F.; Spees, M. M. 유럽 특허 제0 467 613 A1호). 당업자는 또한 화학식 3을 클로로술폰산으로 처리하여 (단계 g) 화학식 6의 술포닐 클로라이드가 제조될 수 있는 것을 인식할 것이다. 화학식 6의 술포닐 클로라이드를 수산화암모늄과 접촉시켜 (단계 d) 화학식 1의 술폰아미드를 수득할 수 있다 (Cremlyn, R. J.; Bassin, J. P. Farouk, S.; Potterton, M.; Mattu, T. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1992, **73** (1-4), 107-120); Besterman, J. M.; Delorme, D.; Rahil, J. WO 01 02411, 2001). 별법으로, 화학식 5를 히드록실아민-O-술폰산으로 처리하여 (단계 f) 화학식 1의 술폰아미드를 바로 수득할 수 있다 (Mohamadi, F.; Spees, M. M. 미국 특허 제5 169 860호).

반응식 II의 합성 조건은 당업계에 잘 공지되어 있고 인식되어 있다 (J. Med. Chem., Graham, S. L., et al., 1989, **32** , 2548-2554; J. Med. Chem., Barnish, I. T. et al., 1981, **24** , 959; J. Chem. Soc., Cymerman-Craig, J., et al., **1956** , 4115).

반응식 III



필수 벤조산 (2)의 제조는 반응식 III에서 도시된 것과 같이 당업자에게 잘 공지된 관능기 변형에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, Z가 시아노기일 때, 카르복실산으로의 전환은 산성 조건하에 달성될 수 있다 (Larock, R. C., Comprehe

nsive Organic Transformations, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley amp; Sons, pp 1986-1987). Z가 할라이드일 때, 금속 촉진된 카르보닐화는 메탄올 중에서 팔라듐 아세테이트 및 일산화탄소로 수행되어 메틸 벤조에이트를 수득한 후 (Id . at 1685-1687), 가수분해하여 화학식 2의 벤조산을 수득한다 (Id . at 1959-1968). 당업자는 공지된 합성 상호전환, 예컨대 상응하는 할라이드로의 아미노 유도체화 (Id. at 677-679), 금속-알콕시드에 의한 할라이드 교환 (Id. at 893-894) 또는 적절한 황 또는 질소 친핵체의 친핵성 첨가 (Id. at 779-780)로 수행되는 화학식 3 및 8의 출발 화합물의 R기의 추가 조작을 인식할 것이다.

당업자는 또한 화학식 I의 화합물에서 모든 치환체가 상기 화합물을 합성하기 위해 사용된 특정 반응 조건에 허용되지는 않는다는 것을 인식할 것이다. 이러한 잔기가 합성에서 편리한 지점에 도입될 수 있거나, 필요에 따라 또는 바람직한 경우, 보호된 후 탈보호될 수 있다. 또한 당업자는 많은 경우에 있어서, 잔기가 도입되는 순서가 중요하지 않다는 것을 인식할 것이다.

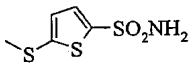
하기 제조예 및 실시예는 본 발명의 화합물의 제조를 더욱 설명하나, 어떠한 식으로든 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 당업자는 본 발명의 정신 및 범주에서 벗어남이 없이 다양한 변형이 일어날 수 있다는 것을 인식할 것이다. 명세서에서 언급된 모든 출판물은 본 발명이 속하는 당업계에 숙련자의 수준을 나타낸다.

하기 제조예 및 실시예에서 사용된 용어 및 약어는 다른 지적이 없는 한 일반적인 의미를 갖는다. 예를 들어 '°C', 'N', 'mmol', 'g', 'mL', 'M', 'HPLC', 'IR', 'MS(FD)', 'MS(IS)', 'MS(FIA)', 'MS(FAB)', 'MS(EI)', 'MS(ES)', 'UV', 'TLC' 및 '^{1}H NMR'은 각각 섭씨온도, 노말농도, 밀리몰, 그람, 밀리리터, 몰랄농도, 고성능 액체 크로마토그래피, 적외선 분광법, 장 탈착 질량 분광법, 고속 원자 충격 질량 분광법, 전자 충격 질량 분광법, 전자 분무 질량 분광법, 자외선 분광법, 박막 크로마토그래피 및 양성자 핵자기 공명 분광법을 의미한다. 추가로, IR 스펙 트럼에 나열된 흡착 최대량은 단지 관심이 있는 것이고, 관찰된 전체 최대량은 아니다.

실시예

제조예 1

5-(메틸티오)티오펜-2-술폰아미드



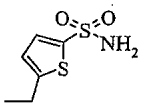
테트라히드로푸란 중 1.3 M n-부틸리튬 (10 mL, 12.5 mmol; 알드리치 (Aldrich))을 무수 테트라히드로푸란 (5.0 mL/mmol) 중 2-(메틸티오)티오펜 (10.0 mmol; 알드리치)의 냉각 용액 (-78 °C)에 첨가하였다. 혼합물을 90 분 동안 질소 분위기하에서 반응시켰다. 이산화황을 -78 °C 에서 30 분 동안 용액에 기포로 통과시켰다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 물 (4 mL/mol) 중 나트륨 아세테이트 (8 당량) 및 히드록실아민-O-술폰산 (2.5 당량)의 용액으로 처리하고, 1 시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1.0 N 수산화나트륨을 첨가하여 pH 10의 염기성으로 만들고, 디에틸 에테르 (2 ×50 mL)로 추출하였다. 수성상을 진한 염산에 의해 pH 2로 산성화하고, 염화메틸렌 (2 ×50 mL)으로 추출하였다. 수집한 유기 상을 포화 중탄산나트륨 (3 ×25 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (황산나트륨), 여과하고, 회전 증발기로 농축하였다. 조질의 고형물을 용리액이 헥산/에틸 아세테이트 (2:1) 혼합물인 컬럼 크 로마토그래피로 정제하였다.

^{1}H NMR

(300 MHz), $CDCl_3$) δ: 7.52 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.10 (br s, 2H), 2.58 (s, 3H).

제조예 2

5-(에틸)티오펜-2-술폰아미드



클로로포름 (1 mL/mmol) 중에 용해된 2-에틸티오펜 (1.78 mmol)의 용액을 클로로포름 (1.3 mL/mmol) 중 클로로술폰산 (0.35 mL, 5.35 mmol)의 냉각된 용액 (0 °C)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 건조 튜브를 연결하여 3 시간 동안 교반하였다.

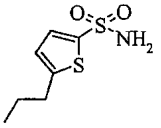
그 다음, 혼합물을 냉각된 클로로포름/물 혼합물에 붓고, 10 분 동안 교반하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 수산화암모늄 수용액 2 mL를 조질의 오일에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 농축하였다. 추가 정제 없이 잔류물을 사용하였다.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ:

7.48 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 0.8 Hz), 5.2 (br s, 2H), 2.9 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

제조예 3

5-(프로필)티오펜-2-술폰아미드

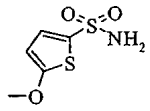


2-n-프로필티오펜을 제외하고는, 제조예 2와 유사한 방법이 사용되었다.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, 0.8 Hz), 5.30 (bs, 2H), 2.79 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.69 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

제조예 4

5-(메톡시)티오펜-2-술폰아미드

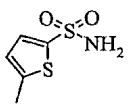


1.6 M n-부틸리튬 (1 mL, 1.75 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (2.6 mL/mmol) 중 2-메톡시티오펜 (1.75 mmol)의 냉각된 용액 (-78 ℃)에 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 45 분 동안 반응시켰다. 그 다음, 용액을 0 ℃로 가온시키고, 이산화황을 15 분 동안 용액에 기포로 통과시킨 다음, 혼합물을 질소로 퍼징하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 오일을 무수 염화메틸렌 (1 mL/mmol) 중에 용해시키고, N-클로로숙신이미드 (1.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이를 여과한 다음, 진공에서 농축하였다. 조 오일을 아세톤 (3 mL/mmol) 중에 용해시키고, 수산화암모늄 수용액을 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에 틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 용리액이 헥산/에틸 아세테이트 (7:3) 혼합물인 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 4.9 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H).

제조예 5

5-(메틸)티오펜-2-술폰아미드

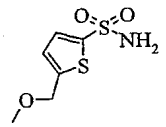


2-(메틸)티오펜을 제외하고는, 제조예 2와 유사한 방법이 사용되었다.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.71 (br d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.92 (br s, 2H), 2.51 (d, 3H, J = 0.9 Hz).

제조예 6

5-(메톡시메틸)티오펜-2-술폰아미드



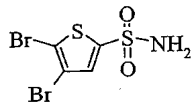
2-(히드록시메틸)티오펜 (4.4 mmol; 알드리치), 산화은 (I) (6.6 mmol, 1.5 당량; 알드리치) 및 요오드화메틸 (2.2 mmol, 5 당량; 알드리치)을 염화메틸렌 (2 mL/mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 용리액이 헥산/에틸 아세 테이트 (75:25) 혼합물인 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

테트라히드로푸란 중 1.6 M N-부틸리튬 (0.6 mL, 0.9 mmol; 알드리치)을 무수 테트라히드로푸란 (1.3 mL/mmol) 중 상기 생성물, 2-(메톡시메틸)티오펜 (0.87 mmol)의 냉각된 용액 (-78 ℃)에 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 30 분 동안 반응시키고, 관을 통해 헥산 (2.5 mL/mmol) 중 술푸릴 클로라이드 (0.1 mL, 1.7 mmol; 알드리치)의 용액으로 전달하였다. 용액을 질소 분위기하에 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (3 mL/mmol) 중에 용해시키고, 수산화암모늄 수용액 2 mL를 용액을 밤새 교반하면서 첨가하였다. 용매를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 용리액이 헥산/에틸 아세테이트 (7:3) 혼합물인 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.52 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.23 (br s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).

제조예 7

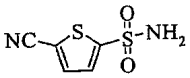
4,5-디브로모티오펜-2-술폰아미드



오염화인 (0.16 g, 0.8 mmol)을 교반하면서 클로로술폰산 (0.14 g, 1.2 mmol)에 나누어 첨가하고, 생성된 용액을 질소 분위기하에 0 ℃로 냉각하였다. 2,3-디브로모티오펜 (0.24 g, 0.8 mmol)을 교반하면서 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 50 ℃로 가열하였다. 빙수를 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 농축하고, 아세톤 (5 mL) 중에 재용해시켰다. 수산화암모늄 (농축형, 5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 염수 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 1회 이상 추출하였다. 수집한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축한 다음 실리카 상에서 크로마토그래피하여 (염화메틸렌 중 0.5% 메틸 알콜) 표제 화합물 (수율 58%)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ES(-)MS m/z 318, $(M-H)^-$ 는 2 Br과 일치한다.

제조예 8

5-(시아노)티오펜-2-술폰아미드

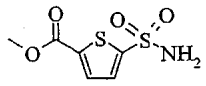


디메틸포름아미드 (5 mL, 무수물) 중 5-브로모티오펜-2-술폰아미드 (0.50 g, 2.1 mmol), 시안화아연 (0.25 g, 2.1 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.072 g, 0.06 mmol)의 혼합물을 마이크로파 복사하에 (160 ℃에서 질소 분위기하에) 15 분 동안 위치시켰다. 박막 크로마토그래피 (염화메틸렌 중 5% 메틸 알콜)에서 반응이 완료되지 않았음을 나타내었다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.24 g, 0.2 mmol) 및 디메틸포름아미드 (10 mL)를 반응 혼합물에 더 첨가 하고, 마이크로파 복사하에 (160 ℃에서 질소 분위기하에) 37 분 동안 위치시켰다. 물 10 mL 및 에틸 아세테이트 20 mL를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 20 mL로 추출하였다. 수집한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축한 다음, 실리카 상에서 크로마토그래피 (염화

메틸렌 중 0-5% 메틸 알콜)하여 표제 화합물 (0.22 g, 수율 57%)을 백색 고형물로 수득하였다. ES(-)MS m/z 187, $(M-H)^-$.

제조예 9

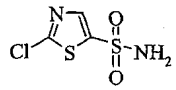
5-(메톡시카르보닐)티오펜-2-술폰아미드



디메틸포름아미드 (5 mL, 무수) 중 5-브로모티오펜-2-술폰아미드 (0.50 g, 2.1 mmol), 트리에틸 아민 (1 mL), 메탄올 (1 mL), 팔라듐 아세테이트 (0.046 g, 2.1 mmol) 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (0.085 g, 2.1 mmol) (이 순서대로 첨가함)의 혼합물을 실온에서 일산화탄소 기체로 포화시켰다. 반응 혼합물을 100 ℃로 가열하고, 일산화탄소 분위기하에 밤새 교반하였다. 염수 10 mL 및 에틸 아세테이트 10 mL를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 10 mL로 추출하였다. 수집한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 진공에서 농축한 다음, 실리카 상에서 크로마토그래피 (염화메틸렌 중 0 내지 1% 메틸 알콜)하여 표제 화합물을 황색 고형물 (0.15 g, 수율 34%)로 수득하였다. ES(-)MS m/z 220, $(M-H)^-$.

제조예 10

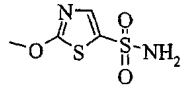
2-클로로티아졸-5-술폰아미드



2-클로로티아졸을 제외하고는, 제조예 4와 유사한 방법이 사용되었다.

제조예 11

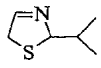
2-메톡시티아졸-5-술폰아미드



2-메톡시티아졸을 제외하고는, 제조예 1과 유사한 방법이 사용되었다.

제조예 12

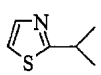
2-이소프로필-2,5-디히드로티아졸



1,4-디티안-2,5-디올 (20 g, 131 mmol)의 용액을 응축기 및 기체 주입 튜브를 장착한 둥근 바닥 플라스크에서 Et_2O (80 mL) 중에 현탁하였다. 이소부티르알데히드 (40 mL) 및 Na_2SO_4 (12 g)을 첨가한 다음, 암모니아를 실온에서 20 분 동안 및 환류에서 10 분 동안 반응 혼합물에 기포로 통과시켰다. 그 다음, 반응물을 실온으로 냉각하고, Na_2SO_4를 여과하고, 용매를 대기압에서 증류하였다. 잔류물을 비그 룩스 컬럼을 통해 7 in/Hg에서 130 ℃로 증류하여, 표제 화합물 (13.4 g, 40%)을 수득하였다. ES(+)MS m/z, 130, $(M+H)^+$.

제조예 13

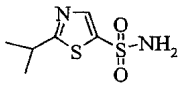
2-이소프로필티아졸



벤젠 (125 mL) 중 2-이소프로필-2,5-디히드로티아졸 (12.4 g, 95.9 mmol)의 용액을 p-클로라닐 (23.6 g, 95.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각하였다. 2 M NaOH (200 mL)의 용액을 첨가하고, 반응물을 5 분 동안 교반한 다름, 분별 깔때기에 부었다. 유기층을 분리하고, 2 M NaOH (200 mL) 및 H_2O (2 ×100 mL)로 세척하였다. 수성층을 벤젠으로 재추출하고, 유기층을 수집하였다. 벤젠을 대기압에서 증류하여 제거하여 오일성 잔류물을 남기고, 이를 8 in/Hg에서 비그룩스 컬럼을 통해 110 ℃로 증류하여 표제 화합물 (6.13 g, 48%)을 무색 오일로 수득하였다. ES(+)MS m/z 128, $(M+H)^+$.

제조예 14

2-이소프로필티아졸-5-술폰아미드



Et_2O (75 mL) 중 2-이소프로필티아졸 (2 g, 15.7 mmol)의 용액에 n-BuLi (헥 산 중 1.6 M 12.8 mL, 20.4 mmol)을 적가하였다 (분홍색 침전물이 관찰됨). 40 분 후, 반응 혼합물을 10 분 동안 0 ℃로 가온하고, -78 ℃로 재-냉각하였다. 이산화황을 반응 혼합물의 표면에 5 분 동안 기포로 통과시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 ℃로 냉각하고, N-클로로숙신이미드 (4.20 g, 32.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 여과하고, 침전물을 Et_20로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 조질의 술포닐 클로라이드 얻고, 이를 아세톤 (20 mL) 중에 용해하고, 0 ℃에서 아세톤 (50 mL) 중 농축 NH_40H (20 mL)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반한 후, EtOAc과 H_20에서 분배시켰다. 수성층을 분리하고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 CH_2Cl_2/아세톤/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.89 g, 58%)을 수득하였다. ES(+)MS m/z 207, $(M+H)^+$.

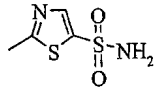
제조예 15

2-메틸티아졸

질소하에 -78 ℃에서 Et_20 (60 mL) 중 2-브로모티아졸 (5.0 g, 30.5 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi (헥산 중 1.6 M 14.6 mL, 36.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼 합물을 40 분 동안 교반한 다음, 디메틸 술페이트 (4.75 mL, 50.3 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 (냉장고에 위치시켜) -10 ℃로 가온하고, 밤새 방치하였다. 반응물을 0 ℃로 가온하고, 2 M HCl (40 mL)로 주의하여 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 2 M HCl (2 x)로 추출하였다. 산 추출물을 수집하고, 2 M NaOH로 강알칼리성으로 만들고, Et_2O (4 x)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 KOH로 건조하고, 용매를 대기압에서 증류하여 제거한 다음, 표제 화합물을 128 내지 130 ℃에서 증류하였다 (1.5 g, 49%). ES(+)MS m/z 100, $(M+H)^+$.

제조예 16

2-메틸티아졸-5-술폰아미드



질소하에 -78 ℃에서 Et_2O (70 mL) 중 n-BuLi (헥산 중 1.6 M 12.1 mL, 19.4 mmol)의 교반 용액에 Et_2O (70 mL) 중 2-메틸-티아졸 (1.48 g, 14.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 40 분 동안 교반한 다음, -20 ℃로 가온하였다. 이산화황을 5 분 동안 상기 용액에 기포로 통과시킨 다음, 반응물을 밤새 실온으로 가온시켰다. N-클로로숙신이미드 (3.99 g, 29.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 아세톤 (30 mL) 중에 용해시키고, 농축 NH_40H (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H_20에서 분배시켰다. 수성층을 EtOAc (2 x)로 추출하고, 유기층을 수집하고, 건조하고 ($MgS0_4$), 여과하고 진공하에 농축하였다. 구배 [헥산에서 헥산:EtOAc (1:1)]로 용리되는 실리카겔 상 플래쉬 크로마토그래피로 표제 화합물 (282 mg, 11%)을 황갈색 고형물로 수득하였다. ES(-)MS m/z 177, $[M-H]^-$.

제조예 17

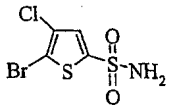
2-브로모-3-클로로티오펜

$CHCl_3$ (50 mL)과 AcOH (50 mL)의 혼합물 중 3-클로로티오펜 (5.0 g, 42 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (8.3 g, 46 mmol)를 첨가하였다. 용액을 50 ℃로 가열하였다. 1.5 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 염수 (100 mL) 및 Et_2O (200 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 수성층을 Et_2O (100 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (5.4 g, 65%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H)

제조예 18

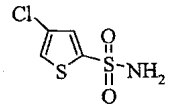
5-브로모-4-클로로티오펜-2-술폰아미드



질소 분위기하에 오염화 인 (4.6 g, 22.2 mmol)에 클로로술폰산 (2.2 mL, 33.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0 ℃로 냉각하고 2-브로모-3-클로로티오펜 (1.0 g, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 50 ℃로 가열하였다. 반응물을 냉각한 후, 얼음/물로 켄칭하고, 용액을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 추출한 다음, 감압하에서 CH_2Cl_2를 제거하였다. 잔류물을 아세톤 (30 mL) 중에 용해시키고, 0 ℃에서 아세톤 (100 mL) 중 29% NH_4OH (40 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 후, 아세톤을 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물 (8.1 g, > 100%)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ES(-)MS m/z 274, $[M-H]^-$는 1 Br 및 1 Cl와 일치한다.

제조예 19

4-클로로티오펜-2-술폰아미드



AcOH (20 mL) 중 5-브로모-4-클로로티오펜-2-술폰아미드 (2.4 g, 8.7 mmol) 의 교반 용액에 아연 덩어리 (1.7 g, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 120 ℃로 가열하였다. 6 시간 후, 혼합물을 여과하고, 1 M NaOH로 중화시켰다. 수성층을 EtOAc (2 ×100 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조생성물을 CH_2Cl_2로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.88 g, 52%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)

제조예 20

2-브로모-3-메틸티오펜

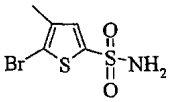
3-메틸티오펜 (5.0 g, 50.9 mmol)을 $CHCl_3$ (50 mL) 및 AcOH (50 mL)의 용액 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이

미드 (9.5 g, 53.5 mmol)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 50 ℃로 가열하였다. 1.5 시간 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 염수 (100 mL) 및 Et_2O (200 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 1 M NaOH 및 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물 (6.4 g, 71 %)을 투명한 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 2.14 (s, 3H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H)

제조예 21

5-브로모-4-메틸티오펜-2-술폰아미드

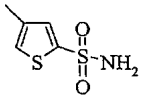


오염화 인 (6.5 g, 31 mmol)에 클로로술폰산 (3.1 mL, 46.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, 2-브로모-3-메틸티오펜 (5.4 g, 31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 50 ℃로 가열하였다. 반응물을 얼음/물로 냉각/켄칭하고, 용액을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (20 mL) 중에 용해시키고, 아세톤 (250 mL) 중 29% NH_4OH (54 mL) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 다음, 아세톤을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (2 ×100 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조생성물을 CH_2Cl_2로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (5.3 g, 58%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.20 (s, 3H), 7.32 (s, 1H)

제조예 22

4-메틸티오펜-2-술폰아미드

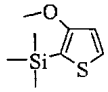


AcOH (30 mL) 중 5-브로모-4-메틸티오펜-2-술폰아미드 (3.1 g, 12.1 mmol)의 교반 용액에 아연 덩어리 (2.4 g, 36.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 8 시간 동안 환류 가열하였다. 8 시간 후에, 반응 혼합물을 냉각하고 여과하였다. 여과물을 1 M NaOH로 중화시켰다. 수성층을 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조생성물을 CH_2Cl_2로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.90 g, 43%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.26 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)

제조예 23

2-트리메틸실릴-3-메톡시티오펜

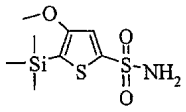


n-BuLi (헥산 중 1.6 M 19.7 mL, 31.5 mmol)의 용액을 질소하에 -70 ℃에서 무수 Et_2O (20 mL) 중 3-메톡시티오펜 (3.0 g, 26.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 클로로트리메틸실란 (4.5 mL, 35.4 mmol)을 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL) 및 헥산 (100 mL)으로 켄칭하였다. 수성층을 헥산 (50 mL)으로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 조생성물을 헥산으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피를 하여 표제 화합물 (4.0 g, 82%)을 무색 액체로서 수득하였다.

^{1}H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 0.29 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

제조예 24

5-트리메틸실릴-4-메톡시티오펜-2-술폰아미드

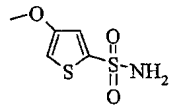


n-BuLi (헥산 중 2.5 M 11.8 mL, 29.4 mmol)의 용액을 질소하에 -70 ℃에서 무수 THF (40 mL) 중 2-트리메틸실릴-3-메톡시티오펜 (2.19 g, 11.8 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 -70 ℃에서 교반한 다음, 이산화황을 5 분동안 용액에 기포로 통과시켰다. 2.5 시간 동안 교반한 다음, N-클로로숙신이미드 (3.15 g, 23.6 mmol)를 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 CH_2Cl_2로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (200 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척한 후, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (20 mL) 중에 용해시키고, 0 ℃에서 아세톤 (30 mL) 중 29% NH_40H (20 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 0 ℃에서 교반한 다음, 아세톤을 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (2 ×100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2S0_4), 여과하고 농축하였다. 조생성물을 헥산: EtOAc (3:1)로 용리되는 실 리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.77 g, 25%)을 수득하였다.

^{1}H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 0.29 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 7.49 (s, 1H)

제조예 25

4-메톡시티오펜-2-술폰아미드

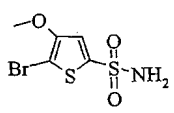


THF (10 mL) 중 5-트리메틸실릴-4-메톡시티오펜-2-술폰아미드 (770 mg, 2.90 mmol)의 용액에 테트라-부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 M 17.4 mL, 17.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 THF를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2S0_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조생성물을 헥산:EtOAc (3:1)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (480 mg, 86%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.81 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)

제조예 26

5-브로모-4-메톡시티오펜-2-술폰아미드

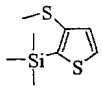


CH_2Cl_2 (40 mL) 중 4-메톡시티오펜-2-술폰아미드 (240 mg, 1.24 mmol)의 용 액에 N-브로모숙신이미드 (287 mg, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 7 시간 동안 교반하였다. 7 시간 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (150 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2S0_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조생성물을 헥산:EtOAc (2:1)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (277 mg, 82%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.30 (s, 3H), 7.40 (s, 1H)

제조예 27

2-트리메틸실릴-3-메틸술파닐티오펜

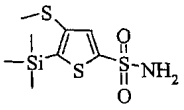


n-BuLi (헥산 중 1.6 M 5.3 mL, 8.5 mmol)의 용액을 질소하에 -70 ℃에서 무수 Et_2O (8 mL) 중 3-메틸술파닐티오펜 (1.0 g, 7.7 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 클로로트리메틸실란 (1.5 mL)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL) 및 Et_2O (50 mL)로 켄칭하였다. 수성층을 Et_2O (50 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 조생성물을 헥산으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.75 g, 48%)을 무색 액체로서 수득하였다.

^{1}H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 0.38 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H)

제조예 28

(5-트리메틸실릴-4-메틸술파닐티오펜-2-술폰아미드

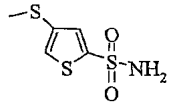


n-BuLi (헥산 중 2.5 M 7.4 mL, 18.4 mmol)의 용액을 질소하에 -70 ℃에서 무수 THF (25 mL) 중 2-트리메틸실릴-3-메틸술파닐티오펜 (1.5 g, 7.4 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 이산화황을 -70 ℃에서 5 분 동안 기포로 통과시켰다. 2.5 시간 후, N-클로로숙신이미드 (1.98 g, 14.8 mmol)를 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 CH_2Cl_2로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (200 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (20 mL) 중에 용해시키고, 0 ℃에서 아세톤 (30 mL) 중 29% NH_4OH (13 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 아세톤을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc (2 ×100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조생성물을 헥산:EtOAc (3:1)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.65 g, 34%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.39 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 7.65 (s, 1H)

제조예 29

4-메틸술파닐티오펜-2-술폰아미드

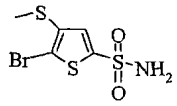


THF (10 mL) 중 5-트리메틸실릴-4-메틸술파닐티오펜-2-술폰아미드 (660 mg, 2.34 mmol)의 용액에 테트라-부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 M 14.0 mL, 14.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 THF를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조생성물을 헥산:EtOAc (2:1)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (400 mg, 82%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.49 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)

제조예 30

5-브로모-4-메틸술파닐티오펜-2-술폰아미드



$CHCl_3$ (10 mL) 및 AcOH (10 mL) 중 4-메틸술파닐티오펜-2-술폰아미드 (210 mg, 1.00 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (231 mg, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 7 시간 동안 실온에서 교반하였다. 7 시간 후, 반응 혼합물을 1 M NaOH로 중화시키고, 용액을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조생성물을 헥산:EtOAc (3:1)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (200 mg, 70%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.49 (s, 3H), 7.45 (s, 1H)

제조예 31

2,4-디브로모벤조니트릴

시안화구리 (2.32 g, 25.9 mmol)를 60 ℃에서 교반 무수 디메틸술폭시드 (50 mL)에 첨가하여 투명한 용액을 형성한 후, tert-부틸니트라이트 (7.1 mL, 59.7 mmol)를 전부 한번에 첨가하였다. 무수 디메틸술폭시드 (30 mL) 중 2,4-디브로모아닐린 21 (5.0 g, 19.9 mmol)의 용액을 캐눌라를 통해 혼합물에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반시켰다. 45 ℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 5N 염산 (50 mL)으로 서서히 처리하였다. 5 분 후에, 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트/헥산 (1:1; 2 ×300 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고. 건조하고, 진공에서 농축한 후, 실리카겔 상 크로마토그래피 (헥산 중 0-5% 에틸 아세테이트)하여 표제 화합물 (1.61 g, 수율 31%)을 수득하였다. FD(+)MS m/z 259, (M^+)는 2 Br과 일치한다.

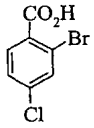
제조예 32

2,4-디브로모벤조산

황산 (6 M, 150 mL) 중 2,4-디브로모벤조니트릴 (1.57 g, 6.0 mmol)의 교반 현탁액을 3 일 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (2 ×75 mL)로 추출하였다. 수집한 유기층을 물 (100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고, 농축한 후, 실리카겔 상 크로마토그래피 (아세트산/메틸 알콜/클로로포름, 0.1:0.5:99.4)하여 표제 화합물 (0.81 g, 수율 48%)을 수득하였다. 융점 171-172 ℃; ES(-)MS m/z 277, ($M-H)^-$는 2 Br과 일치한다.

제조예 33

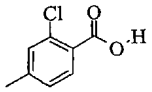
2-브로모-4-클로로벤조산



물 (15 mL) 중 질산나트륨 (2.21 g)의 수용액을 물 (150 mL) 중 2-아미노-4-클로로벤조산 (5.00 g, 29.1 mmol)과 48% 브롬화수소산 (150 mL)의 교반 빙냉 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 이를 물 (20 mL) 중 브롬화구리 (7.81 g) 수용액을 적가하여 처리하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 상온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (3:1; 2 ×400 mL)으로 추출한 후, 수집한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조하고, 농축하고, 실리카겔 상 크로마토그래피 (클로로포름 중 1% 메틸 알콜 및 0.5% 아세트산)하여 표제 화합물 (4.04 g, 수율 59%)을 수득하였다. 융점 154-155 ℃; ES(-)MS m/z 233, ($M-H)^-$는 1 Br 및 1 Cl과 일치한다.

제조예 34

2-클로로-4-메틸벤조산



디메틸포름아미드 (25 mL) 중 4-브로모-3-클로로톨루엔 (4.97 g, 24.2 mmol)에 팔라듐 아세테이트 (0.54 g, 2.42 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (0.998 g, 2.42 mmol), 트리에틸아민 (12.5 mL) 및 메탄올 (12.5 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 일산화탄소 기체로 3회 퍼징하였다. 일산화탄소 기체로 충전된 기구를 사용하여 일산화탄소 분위기를 유지하였다. 반응 혼합물을 80 ℃로 8 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 헥산 (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축하고, 헥산 중 0-3% 에틸 아세테이트로 크로마토그래피하였다. 메틸 2-클로로-4-메틸벤조에이트 1.24 g (28%)을 무색 오일로 단리하였다.

ES(+)MS m/z 184, $(M+H)^+$ 는 1 Cl과 일치한다.

테트라히드로푸란 (10 mL), 메틸 알콜 (5 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 2-클로로-4-메틸벤조에이트 (1.00 g, 5.42 mmol)에 2N 수산화리튬 (8.12 mL, 16.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 50 ℃에서 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 5N 염산 (3.24 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 농축하여 테트라히드로푸란 및 메틸 알콜을 제거하였다. 백색 침전물을 형성하고 여과하였다. 건조 후, 2-클로로-4-메틸벤조산 0.922 g (100%)을 단리하였다. ES(-)MS m/z 169, $(M-H)^-$ 는 1 Cl과 일치한다.

제조예 35

4,4,4-트리플루오로-3-메톡시-부트-2-엔산 에틸 에스테르

DMF (80 mL) 중 에틸 4,4,4-트리플루오로아세토아세테이트 (12 mL, 82 mmol)의 용액에 탄산세슘 (26.4 g, 82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃로 가열하였다. DMF (30 mL) 중 메틸 p-톨루엔술포네이트 (13.5 mL, 90 mmol) 용액을 30 분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O (150 mL)로 희석하고, Et_2O (2 ×150 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, H_20 및 염수로 세척한 후, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 표제 화합물 (9.0 g, 56%)을 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H)

제조예 36

3-히드록시-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르

MeOH (75 mL) 중 4,4,4-트리플루오로-3-메톡시-부트-2-엔산 에틸 에스테르 (9.6 g, 48.5 mmol) 및 메틸 티오글리콜레이트 (4.3 mL, 48.5 mmol)의 용액을 5 ℃로 냉각하였다. MeOH (75 mL) 중 KOH (3.3 g, 58.2 mmol)의 용액을 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 얼음 (75 g), H_20 (75 mL) 및 진한 H_2SO_4 (4.5 mL)의 교반 혼합물에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 ×250 mL)로 추출하였다. 수집한 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 으로 세척하였다. 세척액을 EtOAc로 역추출하였다. 수집한 유기층을 염수로 세척한 후, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 표제 화합물 (10 g, 91%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H)

제조예 37

3-히드록시-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산

H_20 (25 mL) 중 NaOH (8.0 g, 200 mmol)의 교반 용액에 MeOH (25 mL) 중 3-히드록시-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (11.4 g, 50 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 약 1/2의 부피로 농축하고, 5 ℃로 냉각하였다. 진한 HCl (17 mL)에 의해 pH 1로 산성화하여 현탁액을 생성하였다. 현탁액을 30 분 동안 5 ℃에서 교반한 후, 고형물을 여과하여 수집하고, H_2O로 세척하고, 진공하에 건조하여 표제 화합물 (8.5 g, 79%)을 회백색 고형물로서 수득하고, 이를 추가 의 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 11.7 (br s, 2H)

제조예 38

5-트리플루오로메틸-티오펜-3-올

3-히드록시-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르복실산 (8.0 g, 37.8 mmol)을 플라스크에 위치시키고, 아르곤하에 105 ℃로 가열하였다. 가열을 카르복실기이탈화가 완료될 때까지 2 시간 동안 계속하였다. 냉각하면서, 표제 화합물 (6.8 g, 85%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 에놀 (주생성물) δ 5.01 (br s, 1H), 6.52 (d, J = 1.7 Hz), 7.06 (m, 1H)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 케토 (부생성물) δ 3.86 (s, 2H), 6.59 (br s, 1H)

제조예 39

1-페닐-5-(5-트리플루오로메틸-티오펜-3-일옥시)-1H-테트라졸

5-클로로-1-페닐-1H-테트라졸 (2.1 g, 11.9 mmol) 및 K_2CO_3 (3.3 g, 23.8 mmol)을 함유하는 무수 아세톤 (480 mL) 중 5-트리플루오로메틸-티오펜-3-올 (2.0 g, 11.9 mmol)의 용액을, 밤새 수분을 배제하면서 조심스럽게 환류에서 유지하였다. 아세톤을 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (500 mL)와 H_2O (50 mL)에서 분배시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조생성물을 EtOAc:헥산 (1:80)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (2.5 g, 68%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.61 (m, 4H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H)

제조예 40 및 41

3-(1-페닐-1H-테트라졸-5-일옥시)-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-술폰아미드 및 3-[1-(4-술파모일-페닐)-1H-테트라졸-5-일옥시]-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-술폰아미드

클로로술폰산 (2 mL, 30 mmol)의 용액을 플라스크에 위치시키고, 1-페닐-5-(5-트리플루오로메틸-티오펜-3-일옥시)-1H-테트라졸 (100 mg, 0.30 mmol)을 질소 분위기하에서 용액에 첨가하였다. 용액을 100 ℃로 2 시간 동안 가열하였다. 용액을 70 ℃로 냉각하고 티오닐 클로라이드 (0.1 mL, 0.33 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 100 ℃로 재가열하고, 2 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 적가하여 붓고, 용액을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (5 mL) 중에 용해시키고, 0 ℃에서 29% NH_4OH (5 mL) 및 아세톤 (10 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 아세톤을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc (2 ×50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조생성물을 EtOAc:헥산 (1:3)으로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (91 mg, 65%)의 혼합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 다른 반응에서, 성분을 EtOAc:헥산 (1:5)로 용리되는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 분리하고, 개별적으로 특징화되었다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.67 (m, 4H), 7.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 4H)

제조예 42

5-트리플루오로메틸-티오펜-2-술폰아미드

벤젠 (50 mL) 중 3-[1-(4-술파모일-페닐)-1H-테트라졸-5-일옥시]-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-술폰아미드 (210 mg, 0.47 mmol)의 용액에 H_2O (2 mL), EtOH (3 mL), 포름산 (2 mL) 및 탄소상 10% 팔라듐 (350 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 벤젠 (50 mL)으로 희석하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 벤젠 층을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조생성물을 EtOAc:헥산 (1:10)로 용리되는 실리카겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (18 mg, 17%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

같은 절차가 3-(1-페닐-1H-테트라졸-5-일옥시)-5-트리플루오로메틸-티오펜-2-술폰산 아미드에 적용되어 표제 화합물을 제조할 수 있다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H)

ES(-)MS m/z 230, $(M-H)^-$.

일반 커플링 과정

무수 디클로로메탄 (10 mL/mmol) 중 벤조산 (1.25 당량)의 교반 용액에 술폰아미드 (1.0 당량)를 한번에 첨가 후, EDC (1.25-1.5 당량) 및 마지막으로 N,N-[디메틸]-4-아미노피리딘 (1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에서 16 시간 동안 격렬하게 교반하고, 감압하에서 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에서 분배시켰다. 유기 층을 1N 염산 (4회, 20 mL/mmol)으로 세척한 다음, 수집한 수성상을 에틸 아세테이트 (2회, 20 mL/mmol)로 추출하였다. 수집된 유기층을 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 필요에 따라 또는 바람직한 경우 실리카겔 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피 또는 결정화할 수 있다.

실시예 1 내지 53의 화합물은 일반 커플링 과정에서 기술한 것과 같이 본질적으로 제조할 수 있다.

실시예 번호	생성물	질량 분광 데이타 (m/z)
1	N-[4-브로모-2-클로로벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 412, $(M-H)^-$는 1 Br 및 2 Cl과 일치함.
2	N-[4-클로로-2-메틸벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 392, $(M-H)^-$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.
3	N-[4-브로모-2-클로로벤조일]-4-브로모-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 490, $(M-H)^-$는 2 Br 및 2 Cl과 일치함.
4	N-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 436, $(M-H)^-$는 1 Cl과 일치함.
5	N-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 480, $(M-H)^-$는 1 Br과 일치함.
6	N-[2,4-디메틸벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 328, $(M-H)^-$는 1 Cl과 일치함.
7	N-[2-클로로-4-메틸벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(+)MS m/z 394, $(M+H)^+$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.
8	N-[2-클로로-4-메틸벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(+)MS m/z 350, $(M+H)^+$는 2 Cl과 일치함.
9	N-[4-클로로-2-플루오로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 396, $(M-H)^-$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.
10	N-[2-브로모-4-메틸벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 438, $(M+H)^+$는 2 Br과 일치함.
11	N-[2-브로모-4-메틸벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(+)MS m/z 394, $(M+H)^+$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.
12	N-[4-메틸-2-트리플루오로메틸-벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 382, $(M-H)^-$는 1 Cl과 일치함.
13	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-(메틸티오)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 380, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
14	N-[4-클로로-2-메틸벤조일]-5-(메틸티오)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 360, $(M-H)^-$는

		1 Cl과 일치함.
15	N-[4-메틸-2-브로모벤조일]-5-(메틸티오)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 404, $(M-H)^-$는 1 Br과 일치함.
16	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-(메틸)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 348, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
17	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-(에틸)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 362, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
18	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-(프로필)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 376, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
19	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-메톡시티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 364, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.

20	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-메톡시메틸-티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 378, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
21	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-4-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 436, $(M-H)^-$는 2 Br과 일치함.
22	N-[2-메틸-4-클로로벤조일]-2-클로로티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 349, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
23	N-[2,4-디클로로벤조일]-2-클로로티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 369, $(M-H)^-$는 3 Cl과 일치함.
24	N-[2,4-디클로로벤조일]-2-메톡시티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 365, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
25	N-[2-메틸-4-클로로벤조일]-2-메톡시티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 345, $(M-H)^-$는 1 Cl과 일치함.
26	N-[2,4-디클로로벤조일]-4,5-디브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 490, $(M-H)^-$는 1 Br 및 2 Cl과 일치함.
27	N-[4-브로모-2-메틸벤조일]-4,5-디브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 514, $(M-H)^-$는 3 Br과 일치함.
28	N-[4-클로로-2-메틸벤조일]-5-시아노티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 341, $(M+H)^+$는 1 Cl과 일치함.
29	N-[4-브로모-2-메틸벤조일]-5-시아노티오펜-2-술폰아미드	ES(+)MS m/z 385, $(M+H)^+$는 1 Br과 일치함.
30	N-[4-클로로-2-메틸벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(+)MS m/z 350, $(M+H)^+$는 2 Cl과 일치함.
31	N-[2-브로모-4-메틸벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 392, $(M-H)^-$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.

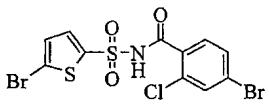
32	N-[2,4-디브로모벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 500, $(M-H)^-$는 3 Br과 일치함.
33	N-[2-브로모-4-클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 456, $(M-H)^-$는 2 Br 및 1 Cl과 일치함.
34	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-4-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 392, $(M-H)^-$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.
35	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 368, $(M-H)^-$는 3 Cl과 일치함.

36	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-클로로-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 446, (M-H)⁻는 1 Br 및 3 Cl과 일치함.
37	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-메틸-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 426, (M-H)⁻는 1 Br 및 2 Cl과 일치함.
38	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-메틸티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 348, (M-H)⁻는 2 Cl과 일치함.
39	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-4-메톡시티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 388, (M-H)⁻는 1 Br과 일치함.
40	N-[2,4-비스트리플루오로메틸벤조일]-4-메틸티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 416, (M-H)⁻.

41	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-메톡시티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 364, (M-H)⁻는 2 Cl과 일치함.
42	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-4-메틸티오-티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 404, (M-H)⁻는 1 Br과 일치함.
43	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-메틸티오-티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 380, (M-H)⁻는 2 Cl과 일치함.
44	N-[2,4-비스트리플루오로메틸벤조일]-4-메톡시티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 432, (M-H)⁻.
45	N-[2,4-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-4-메틸티오-티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 448, (M-H)⁻.
46	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-메틸티오-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 458, (M-H)⁻는 1 Br 및 2 Cl과 일치함.
47	N-[2,4-디클로로벤조일]-4-메톡시-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 442, (M-H)⁻는 1 Br 및 2 Cl과 일치함.
48	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-4-메톡시-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 466, (M-H)⁻는 2 Br과 일치함.
49	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-4-메틸티오-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 482, (M-H)⁻는 2 Br과 일치함.
50	N-[2,4-디클로로벤조일]-2-이소프로필티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 377, (M-H)⁻는 2 Cl과 일치함.
51	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-2-이소프로필티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 401, (M-H)⁻는 1 Br과 일치함.
52	N-[2-메틸-4-브로모벤조일]-2-메틸티아졸-5-술폰아미드	ES(-)MS m/z 373, (M-H)⁻는 1 Br과 일치함.
53	N-[2,4-디클로로-벤조일]-5-트리플루오로메틸티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 402, (M-H)⁻는 2 Cl과 일치함.

실시예 54

N-[4-브로모-2-클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드



8 mL 반응 병을 4-브로모-2-클로로벤조산 (0.39 mmol, 1.5 당량) 및 디클로로메탄 2.0 mL로 충전하였다. 디클로로메탄 중 5-브로모티오펜-2-술폰아미드 (0.26 mmol, 1 당량) 및 N,N-[디메틸]-4-아미노피리딘 (48 mg, 0.39 mmol, 1.5 당량)을 함유하는 원액을 첨가한 후, 카르보디이미드 폴리스티렌 수지 0.261 g (2.0 mmol/g, 0.52 mmol, 2.0 당량, 노바바이오켐 (Novabiochem))을 첨가하고, 병을 봉하고 진탕하였다. 72 시간 후에, 술폰화된 폴리스티렌 수

지 (MP-TsOH) 0.77 g을 첨가하였다 (1.53 mmol/g, 1.17 mmol, 아고노트 (Argonaut)). 18 시간 후에, 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하고, 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

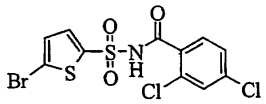
ES(-)MS m/z 456, $(M-H)^-$는 2 Br 및 1 Cl과 일치함.

실시예 55 내지 62의 화합물은 실시예 54에서 기술한 바와 같이 본질적으로 제조하였다.

실시예 번호	생성물	질량 분광 데이타 (m/z)
55	N-[2,4-디클로로벤조일]-티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 334, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
56	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-(2-피리딜)-티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 411, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
57	N-[4-브로모-2-메틸벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 436, $(M-H)^-$는 2 Br과 일치함.
58	N-[2-클로로-4-니트로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 423, $(M-H)^-$는 1 Br 및 1 Cl과 일치함.
59	N-[2,4-디메틸벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 372, $(M-H)^-$는 1 Br과 일치함.
60	N-[4-클로로-2-메틸벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 348, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.
61	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드	ES(-)MS m/z 368, $(M-H)^-$는 3 Cl과 일치함.
62	N-[2,4-디클로로벤조일]-5-(페닐티오)티오펜-2-술폰아미드	ES(-)ES m/z 442, $(M-H)^-$는 2 Cl과 일치함.

실시예 63

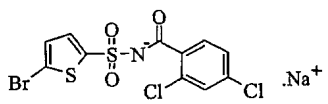
N-[2,4-디클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드



실온에서 디클로로벤조산 (28.4 g, 148.7 mmol), 5-브로모-2-술폰아미드 (30.0 g, 123.9 mmol) 및 EtOAc (200.0 mL)의 반응 혼합물에 THF (100.0 mL) 중 뜨거운 CDI (24.1 g, 148.7 mmol)의 용액을 13 분에 걸쳐 첨가하였다. 추가 THF (50.0 mL)를 보조기에 첨가하고, 잔류성 CDI를 반응 용기에서 세척하였다. CDI 용액/슬러리를 첨가하는 동안 기체 발생이 관찰되었다. 이는 첨가 속도에 의해 조절할 수 있다. CDI 첨가의 마지막에서, 연황색 용액을 10 분 동안 교반한 후, 90 분 동안 또는 기체 발생이 관찰되지 않을 때까지 환류 가열하였다 (반응 중간체는 GC로 모니터링되고, 산 피크가 관찰되지 않을 때 완료된 것으로 간주하였음). 그 다음, 반응물에 순수한 DBU (22.3 mL, 148.7 mm)의 전부를 한번에 첨가한 후, 40 ℃로 평형시키고 (마지막 첨가에 의해 도달한 최대 온도가 45 ℃임), 편의를 위해 밤새 실온에서 교반하였다. HPLC에서 술폰아미드 출발 물질이 사라졌을 때 반응이 완료된 것으로 간주하였다. 그 다음, 탈이온수 (250.0 mL)를 첨가하고, 최상부의 유기층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (50. mL)로 역-추출하였다. 수집한 유기층을 1N HCl 용액 (500.0 ml)으로 격렬하게 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 케이크를 EtOAc (20.0 mL)로 세척하였다. 그 다음, 여과액을 감압하에 농축하 여 (약 50 ℃ 온도의 수조) 걸죽한 용액 70.4 g을 수득하였다. 회백색 침전물이 형성될 때까지 이 용액에 헵탄 (200.0 mL)을 격렬히 교반하면서, 회백색 침전물이 형성될 때까지 약 1 시간 동안 첨가하였다. 침전물을 여과하고 케이크를 헵탄 (25.0 mL)으로 세척하였다. 그 다음, 침전물을 55 ℃에서 18 시간 동안 하우스 진공에서 건조하였다 (45.4 g, 수율 88.2중량%). ES(-)MS m/z 412, $(M-H)^-$는 1 Br 및 2 Cl과 일치한다.

실시예 64

N-[2,4-디클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 나트륨 염



실온에서 실시예 63 (25.0 g, 60.2 mmol)의 화합물 및 MTBE (208.0 mL)의 용액에 나트륨 메톡시드 (3.3 g, 60.2 mmol)을 한번에 첨가하였다. 그 다음, 반응물을 24 시간 동안 교반하고, 헵탄 (426.0 ml)을 첨가하고, 60 분 동안 격렬하게 교반하였다. 백색 침전물이 형성되면, 양의 값의 질소 압력하에 여과하고, 후속적으로 케이크를 헵탄 (150.0 mL)으로 세척하였다. 그 다음, 침전물을 반 건조시키고, 하우스 진공 오븐에서 100 ℃로 18 시간 동안 건조하였다 (질량 22.1 g, 수율 84중량% ; ^{1}H NMR (DMSO d $_{6}$) 7.13-7.14 δ(d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H)).

관계되는 모든 화합물은 경구로 이용가능하며 통상적으로 경구 투여되고, 따 라서 경구 투여가 바람직하다. 하지만, 경구 투여가 단 하나의 경로 또는 심지어 단 하나의 바람직한 경로는 아니다. 예를 들어, 경구 약제를 복용하는 것을 잘 잊어버리거나 까다로운 환자에게는 경피 투여가 매우 바람직할 수 있고, 편리성 측면 또는 경구 투여와 관련된 잠재적인 부작용을 피하기 위해서는 정맥내 경로가 바람직할 수도 있다. 화학식 I의 화합물은 또한, 특정 상황에 있어서 경피, 근육내, 비강내 또는 직장내 경로로 투여될 수 있다. 투여 경로는 임의의 방법으로 변화시킬 수 있는데, 약물의 물리적 성질, 환자 및 보호자의 편리성과 기타 관련된 상황에 의해 제한될 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences , 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

제약 조성물은 제약 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 담체 또는 부형제는 활성 성분을 위한 비히클 또는 매질로 기능할 수 있는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 적절한 담체 또는 부형제는 당 분야에 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구, 흡입, 비경구 또는 국소적으로 사용하도록 구성될 수 있고, 정제, 캡슐, 에어로졸, 흡입 약제, 좌약, 용액, 현탁액 등의 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 예를 들어, 불활성 희석제 또는 캡슐과 함께 투여되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 화합물을 부형제와 혼입하고, 정제, 트로키제, 캡슐, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 형태로 사용할 수 있다. 상기 제제는 본 발명의 화합물인 활성 성분을 4% 이상 함유하는 것이 바람직하지만 특정 형태에 따라 달라질 수 있고, 편리하게는 단위의 4중량% 내지 약 70중량%일 수 있다. 조성물에 존재하는 화합물의 양은, 적절한 투여량이 달성되는 양이다. 본 발명의 바람직한 조성 및 제제는 당업자에게 공지된 방법으로 결정될 수 있다.

정제, 환제, 캡슐, 트로키제 등은 또한, 1종 이상의 하기 아쥬반트를 포함할 수 있다: 결합제, 예를 들어 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 또는 젤라틴; 부형제 또는 희석제, 예를 들어 전분, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산이칼슘; 붕해제, 예를 들어 크로스카르멜로스, 크로스포비돈, 글리콜산 나트륨 전분, 옥수수 전분 등; 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 탈크 또는 수소화된 식물성 오일; 활택제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 습윤제, 예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 80; 및 감미제, 예를 들어 수크로스, 아스파탐 또는 사카린, 또는 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 살리실산 메틸 또는 오렌지향. 단위 투여 형태가 캡슐인 경우, 상기 형태의 물질 외에 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방 오일과 같은 액체 담체를 포함할 수 있다. 기타 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태, 예를 들어 코팅을 변경시키는 기타 여러 가지 물질을 포함할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리메타크릴레이트 또는 기타 코팅제로 코팅될 수 있다. 시럽은 본 발명의 화합물 이외에 감미제로서 수크로스 및 특정 보존제, 염료 및 색소 및 향료를 포함할 수 있다. 상기 여러 가지 조성물의 제조에 사용되는 물질들은, 제약상 순수하고 사용된 양에서 무독성이어야 한다.

비경구 투여를 위한 주사제는 멸균 수용액 또는 비수용액, 현탁액 및 에멀젼 을 포함한다. 수용액 및 현탁액은 주사용 증류수 또는 생리 식염수를 함유할 수 있다. 비수용액 및 현탁액은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 에탄올과 같은 알콜, 또는 폴리소르베이트 80 (등록상표)을 포함할 수 있다. 주사제는 불활성 희석제가 아닌 추가 성분, 예를 들어 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제 (락토스와 같은), 용해를 돕는 보조제 (예를 들어, 글루탐산 또는 아스파르트산)를 포함할 수 있다. 이들은 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과, 조성물 내에 멸균제의 혼입, 또는 조사에 의해 멸균될 수 있다. 이는 또한, 사용하기 직전에 멸균수 또는 일부 다른 주사용 멸균 희석제에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 제조될 수도 있다.

화학식 I의 화합물은 통상적으로, 넓은 투여 범위에서 효과적이다. 예를 들어, 하루 당 투여량은 전형적으로 약 10 내지 약 300 mg/체중kg의 범위 내이다. 일부 경우에 있어서는 상기 범위의 하한 미만 수준의 투여량이 더욱 적당할 수 있으나, 다른 경우에는, 임의의 해로운 부작용없이 여전히 보다 고투여량으로 사용될 수 있기 때문에, 상기 투여량 범위는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다. 실제 투여되는 화합물의 양은 치료되는 증상, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 화합물(들), 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 및 환자 증상의 심도를 포함한 관련 상황에 비추어 의사가 결정한다.

HUVEC 증식의 억제

인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC; 바이오휘태커 클로네틱스 (BioWhittaker/Clonetics), 메릴랜드주 워커스빌)를 소 뇌 추출물, 인간 표피 성장 인자, 히드로코르티손, 겐타마이신, 암포테리신 B 및 2% 소 태아 혈청과 기본 배지 (EBM)를 포함하는 내피 세포 성장 배지 (EGM)에 유지시켰다. 분석을 위해, 0.5% 소 태아 혈청을 포함하는 EBM (200 ㎕) 중의 HUVEC (5×10^3)을 96-웰 세포 배양 플레이트 내의 웰에 첨가하고, 가습된 5% 이산화탄소/공기 중에 37 ℃에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 시험 화합물을 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에서 0.0013에서 40 μM의 농도까지 연속적으로 희석하고, 20 ㎕를 웰에 첨가하였다. 그 다음, 0.1% 소 혈청 알부민을 포함하는 인산염으로 완충된 표준 식염수 중의 100 μg/mL 원액으로부터 제조한, 인간 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)(웰에 20 ng/mL; R & D 시스템스, 미네소타주 미네아폴리스)를 웰에 첨가하였다. HUVEC를 가습된 5% 이산화탄소/공기 중에 37℃에서 72 시간 동안 인큐베이션하였다. WST-1 세포 증식 시약 (20 ㎕; 뵈링거 만하임(Boehringer Mannheim), 인디애나주 인디애나폴리스)을 웰에 첨가하고, 플레이트를 1 시간 동안 다시 인큐베이터에 두었다. 440 nm에서 각 웰의 흡광도를 측정하였다. 웰을 VEGF로 처리했을 때와 처리하지 않았을 때의 흡광도를, 0 및 1.0으로 설정한 대조군 웰로 나누어 흡광도를 측정하였다. 이 분석에서 예시 화합물을 시험했으며, 모두 $IC_{50} \leq 1.0$ μM이었다.

HCT116 결장 암종 세포 성장 억제

인간 HCT116 결장 암종 세포를, 10% 소 태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 (기브코BRL, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)을 보충한 RPMI 1640 배지에서 단층으로 배양하였다. 지수 증식상인 HCT116 세포를, 5% 이산화탄소/공기 중에서 37℃에 서 72 시간 동안 여러 농도의 시험 화합물에 노출시켰다. 시약에 노출시킨 후, 세포를 0.9% 인산염으로 완충된 식염수로 세척하였다. 상기 기술한 바와 같이, WST-1 세포 증식 시약을 사용하여 성장 억제를 측정하였다. 결과는 대조군 배양에 비교한 처리된 세포의 성장 비율로 표시하였다. 본 발명의 대표적인 화합물을, 인간 결장 HCT116 종양 세포에 대한 효과에 대해 시험하였다. 상기 실험의 데이터는 하기 표 I에 요약하였다.

[표 I]

인간 결장 HCT116 종양 세포

실시예	IC_{50} (μM)	실시예	IC_{50} (μM)
1	5.6	28	8.0
2	6.0	29	17.3
3	14.7	30	15.8
4	7.7	31	9.1
6	20.6	32	3.9
7	5.2	54	17.0
9	21.7	55	4.5
16	3.7	56	5.4
17	5.0	57	3.4
18	13.2	58	5.2
19	5.8	61	1.0
20	5.7	63	1.3

통상적인 쥐 종양 및 인간 종양 이종이식 분석

마우스에 이식한 종양의 억제는 항종양제의 효과를 연구하는 용인된 방법이다 (Corbett, et al ., In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery , In: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval, B. Teicher (ed), Humana Press Inc., Totowa, NJ, Chapter 5, pages 75-99 (1997); (Corbett, et al. , Int. J. Pharmacog. , **33** , Supplement, 102-122 (1995)). 쥐 종양 또는 인간 이종이식은 실질적으로 코르벳 (Corbett)의 문헌 [In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery]에 기술된 바와 같이 이식하였다. 간단히 말해서, 쥐 종양 또는 인간 이종이식은 12-게이지 투관침 삽입물 또는 계수된 수의 세포를 사용하여 피하에 이식하였다. 투관침의 삽입 위치는, 마우스의 측면을 따라 겨드랑이와 서혜부 사이의 중간쯤이었다. 종양 단편을 방출하기 전에 투관침을 겨드랑이 쪽 상부에서 피하로 약 3/4 인치 정도 미끄러지게 넣고, 투관침을 제거하면서 피부를 고정하였다. 별법으로, 동일한 부피의 매트리겔 (Matrigel, 벡톤-디킨스 (Becton-Dickinson))과 혼합한 세포 배양물로부터 준비한 인간 종양 세포 (1×10^7 세포)를 수컷 또는 암컷 누드 마우스 (찰스 리버(Charles River))의 뒷다리에 피하 이식

하였다. 비히클 중의 시험 화합물 또는 비히클만을 단독으로 정맥내 덩어리 주사 (iv), 복강내 주사 (ip) 또는 경구 가바즈 (po)로 투여하였다. 각 처리군 뿐만 아니라 비처리 대조 동물군은, 각 실험에서 군마다 8 내지 10 마리의 동물로 구성하였다. 실험 과정 (60-120일)에서 매주마다 2회 종양 부피를 측정하여 피하 종양의 반응을 모니터링하였다. 체중을 일반적인 독성 측정법으로 택하였다. 실험 과정동안 각 치료군에 대해 중간 종양 중량을 측정하고, 대조군 종양에 대해 부피가 500 또는 1000 mm ^{3} 에 도달하는 치료 일수의 차이로서 종양 성장 지연을 계산하여, 피하 종양 데이터를 분석하였다.

상기 기술한 바와 같이, 실시예 64의 화합물을 분리된 2 군데 실험실에서 실질적으로 여러 가지 쥐 및 인간 종양에 대해 시험하였다. 상기 시험의 데이터는 표 II에 요약하였다. 각 실험에서 측정된 변수들은 다음 단락에 요약하였다.

종양 중량 (mg) = (a x b ^{2})/2, 여기서 a = 종양 길이 (mm), b = 종양 너비 (mm).

종양 성장 지연 = T - C, 여기서 T는 치료 군의 종양이 소정의 크기에 도달하는데 필요한 중간 시간 (일), C는 대조군의 종양이 동일한 크기에 도달하는 중간 시간 (일)이다.

[표 II]

인간 결장 암종 HT-29

실시예 64	투여량 (mg/kg)	종양 성장 지연 (일)
실험 A		
	30	0+/-2
	60	2 +/-2
	80	2+/-2
실험 B		
	30	9+/-4
	60	3+/-4
	80	8+/-3.6

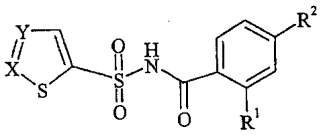
촉진가능한 종양이 관찰 된 후, 약물을 5일 연속 투여하고, 동물을 2일 동안 휴식시키고, 화합물을 다시 5일 연속 투여하였다.

(57) 청구의 범위

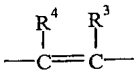
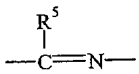
청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염.

<화학식 I>



상기 식 중,

-X=Y-는  또는  이고;

R ^{1} 은 할로, C $_1$ -C $_6$ 알킬 및 CF $_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R ^{2} 는 할로, -NO $_2$, C $_1$ -C $_6$ 알킬 및 CF $_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

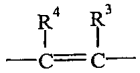
R ^{3} 은 H, C $_1$ -C $_6$ 알킬, C $_1$ -C $_4$ 알콕시, C $_1$ -C $_6$ 알킬티오 또는 할로이고;

R^4 는 H, 할로, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬, -COO(C_1-C_6 알킬), C_1-C_4 알콕시로 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬, 시아노, C_1-C_6 알킬티오, CF_3, S-페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 할로, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이다.

청구항 2.
제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 할로 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2 가 모두 클로로 또는 브로모이거나, R^1 이 메틸이고 R^2 가 클로로인 화합물.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, -X=Y-가  인 화합물.

청구항 5.
제4항에 있어서, R^3 이 H, 클로로, 브로모, 메틸, 메톡시 및 메틸티오로부터 선택된 화합물.

청구항 6.
제4항 또는 제5항에 있어서, R^4 가 H, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메틸티오, CH_2OCH_3, 메톡시, 시아노, S-페닐 및 피리디닐로 선택된 화합물.

청구항 7.
제1항에 있어서, N-[2,4-디클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염인 화합물.

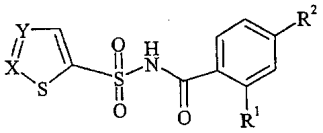
청구항 8.
제1항에 있어서, N-[4-클로로-2-메틸-벤조일]-5-클로로티오펜-2-술폰아미드 또는 그의 염기 부가염인 화합물.

청구항 9.
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용가능한 염기 부가염이 나트륨 염인 화합물.

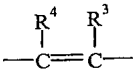
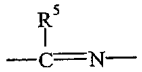
청구항 10.
제1항에 있어서, N-[2,4-디클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 나트륨 염인 화합물.

청구항 11.
감수성 신생물의 치료가 필요한 포유동물에게 종양파괴 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염을 투여하는 것을 포함하는, 감수성 신생물의 치료 방법.

<화학식 I>



상기 식 중,

-X=Y-는  또는  이고;

R^1 은 할로, C_1-C_6 알킬 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 할로,-NO_2, C_1-C_6 알킬 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

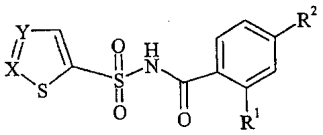
R^3은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬티오 또는 할로이고;

R^4는 H, 할로, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬, -COO(C_1-C_6 알킬), C_1-C_4 알콕시로 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬, 시아노, C_1-C_6 알킬티오, CF_3, S-페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

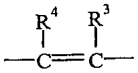
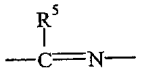
R^5는 할로, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이다.

청구항 12.
화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염을 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 제제.

<화학식 I>



상기 식 중,

-X=Y-는  또는  이고;

R^1은 할로, C_1-C_6 알킬 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 할로,-NO_2, C_1-C_6 알킬 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬티오 또는 할로이고;

R^4는 H, 할로, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 알킬, -COO(C_1-C_6 알킬), C_1-C_4 알콕시로 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬, 시아노, C_1-C_6 알킬티오, CF_3, S-페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이다.

청구항 13.
제12항에 있어서, N-[2,4-디클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염기 부가염을 포함하는 제약 제제.

청구항 14.
제13항에 있어서, N-[2,4-디클로로벤조일]-5-브로모티오펜-2-술폰아미드 나트륨 염을 포함하는 제약 제제.

청구항 15.
감수성 신생물의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 16.
제15항에 있어서, 감수성 신생물이 결장 또는 직장의 종양인 용도.