

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁸
C07D 495/04 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년02월16일
(11) 등록번호 10-0553398
(24) 등록일자 2006년02월10일

(21) 출원번호 10-2004-0016714
(22) 출원일자 2004년03월12일

(65) 공개번호 10-2005-0091330
(43) 공개일자 2005년09월15일

(73) 특허권자 한미약품 주식회사
경기 화성시 팔탄면 하저리 893-5

(72) 발명자 윤상민
경기도성남시분당구구미동213금강아파트1103동302호

김은숙
서울특별시강남구일원2동한산아파트104동1308호

김희석
대전광역시중구오류동삼성아파트삼성아파트15동1201호

하태희
경기도수원시팔달구영통동964-5신나무실512-1504

서귀현
경기도수원시팔달구매탄3동1258그린빌101-204

이관순
서울특별시송파구오금동우창아파트3동404호

(74) 대리인 이현실
장성구

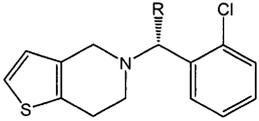
심사관 : 박형달

(54) 티에노[3,2-c]피리딘 유도체의 제조 방법 및 이에사용되는 중간체

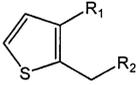
요약

본 발명은 혈소판 응집 억제 및 항혈전 활성을 갖는 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체를 제조하는 방법 및 이에 사용되는 중간체인 화학식 2의 치환된 티오펜 유도체에 관한 것이다.

<화학식 1>



<화학식 2>



상기 식에서, R은 수소 또는 메톡시카르보닐이고; R₁은 수소, CH₂X 또는 CO₂R₃이고, R₂는 CH₂Y, CO₂R₄ 또는 CH₂OR₅이거나, R₁과 R₂가 서로 연결되어 -CH₂-O-CH₂-를 형성할 수 있으며; 이때, X와 Y는 서로 같거나 다른 것으로서 히드록시, 클로로, 브로모, 메탄술폰닐 또는 p-톨루엔술폰닐이고; R₃와 R₄는 서로 같거나 다른 것으로서 수소, C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고; R₅은 저급 알콕시메틸이다.

명세서

발명의 상세한 설명

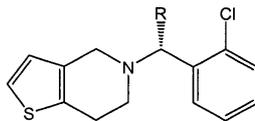
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 티에노[3,2-c]피리딘 유도체의 제조 방법 및 이에 사용되는 중간체에 관한 것이다.

하기 화학식 1의 구조를 가진 티에노[3,2-c]피리딘 유도체는 강력한 혈소판 응집 억제 활성(platelet aggregation inhibitory activity) 및 항혈전 활성(anti-thrombotic activity)을 갖는 화합물로서, 뇌졸중, 혈전, 색전 등의 말초동맥성 질환 및 심근경색, 협심증 등의 관상동맥성 질환의 치료에 사용하는 혈관계 질환 치료제이다.

화학식 1

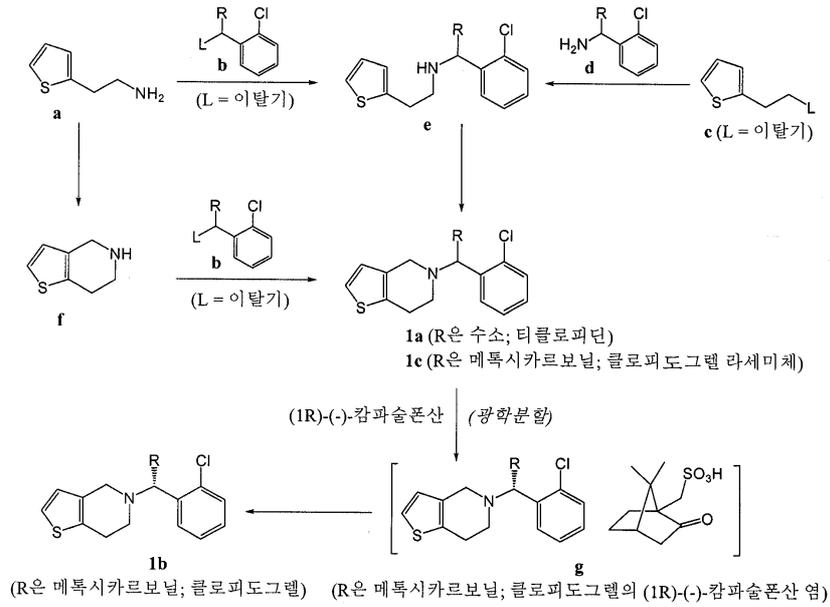


상기 식에서, R은 수소 또는 메톡시카르보닐이다.

화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체 중 R이 수소인 화합물은, 화학명이 5-[(2-클로로페닐)메틸]-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-a]피리딘인 티클로피딘(Ticlopidine; 이하 화학식 1a로 표시함)이며, 예를 들면 미국특허 제4,051,1418 호에 개시되어 있고, 더욱 중요한 R이 메톡시카르보닐인 화합물은 화학명이 메틸 (+)-(S)-α-(o-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4H)-아세테이트인 클로피도그렐(Clopidogrel; 이하 화학식 1b로 표시함)이며, 예를 들면 미국특허 제 4,529,596 호 및 미국특허 제4,847,265 호에 개시되어 있다.

화학식 1a의 티클로피딘을 제조하는 방법은 예를 들면 미국특허 제 4,127,580 호, 미국특허 제 4,174,448 호, 미국특허 제 6,043,368 호, 영국특허 제 2,166,730 호 및 유럽특허공개 제 0,522,956 호 등에 기재되어 있고, 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조하는 방법은 예를 들면 미국특허 제 4,529,596 호, 미국특허 제4,847,265 호 및 미국특허 제 5,204,469 호 등에 기재되어 있으며, 이들의 방법을 간략히 요약하면 하기 반응식 1과 같다.

반응식 1



상기 반응식 1에 기재된 바와 같이, 선행기술에 따르면 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체는 화학식 (a)의 2-(2-아미노에틸)티오펜을 화학식 (b)의 화합물(예를 들어 이탈기 L은 클로로)과 반응시키거나 또는 화학식 (c)의 화합물(예를 들어 이탈기 L은 *p*-톨루엔술폰)을 화학식 (d)의 2-클로로벤질아민 유도체와 반응시켜 화학식 (e)의 화합물을 얻고, 이를 다시 포름알데히드, A-CH₂-B의 화합물(여기서 A는 할로젠 원자, 알콕시기, 알킬기 또는 아미노기이며, B는 알

콕시기, 알킬기, 아미노기 또는 알콕시카르보닐기) 또는 구조식 의 헤테로시클릭 화합물(여기서 W는 O, NH 또는 S임) 등과 같은 포름알데히드와 고리화(cyclization)반응을 수행하여 화학식 1a의 티클로피딘 및 화학식 1c의 클로피도그렐 라세미체를 제조하거나, 또는 화학식 (a)의 2-(2-아미노에틸)티오펜을 직접 상기의 포름알데히드와 고리화 반응을 수행하여 제조한 화학식 (f)의 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-c]피리딘을 화학식 (b)의 화합물(예를 들어, 이탈기 L은 클로로)과 반응시켜 화학식 1a의 티클로피딘 및 화학식 1c의 클로피도그렐 라세미체를 제조한다.

그러나 반응식 1에 기재된 선행기술의 방법은 출발물질인 화학식 (a)의 2-(2-아미노에틸)티오펜, 화학식 (b)의 화합물 및 화학식 (c)의 화합물을 다단계의 공정으로 제조해야 하는 불편이 따르고, 특히 화학식 1c의 클로피도그렐 라세미체는 광학적으로 순수한 우선성(R) 이성체인 화학식 1b의 클로피도그렐로 전환시켜야 하는 추가 공정을 필요로 한다. 즉, 제약학적으로 요구되는 광학순도를 갖는 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조하기 위해서는, 화학식 1c의 클로피도그렐 라세미체를 다시 적당한 광학활성 산과 반응시켜 화학식 (g)의 부분입체이성체 염(diastereoisomeric salt)을 형성시킨 후, 수회의 분별결정 및 재결정 등에 의해 좌선성(L) 광학이성체가 함유되어 있지 않은 화학식 (g)로 표시되는 우선성 광학이성체의 광학활성산-부가염을 획득하고, 이어서 광학활성 산을 제거하는 일련의 광학분할(optical resolution) 공정을 수행하여야 한다.

미국특허 제 4,847,265 호에는 상기의 광학활성산으로 (1R)-(-)-캄파술폰산을 이용한 광학분할 방법과 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 또한 국제특허공개 WO 98/51689에는 상기의 화학식 (e)의 화합물(R는 니트릴, 카르복시아미드 또는 카르복시산)의 광학분할 및 후속반응을 수행하여 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조하는 방법이 개시되어 있고, 국제특허공개 WO 02/059128에는 상기의 화학식 1의 화합물 유도체 (R는 니트릴, 카르복시아미드 또는 카르복시산)의 광학분할 및 후속반응을 수행하여 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

이상과 같이 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조하는 공지의 방법들은 일련의 제조공정 중 특정 단계에서 불가피하게 광학분할을 수행하고 있다. 그러나 상기와 같은 클로피도그렐 라세미체 및 중간체의 광학분할 공정은 최소 50%의 양에 달하는 좌선성 광학이성체 및 그에 대응하는 중간체를 불가피하게 버려야 하기 때문에 환경적으로 또는 경제적으로 매우 불리하고, 통상적으로 광학분할의 방법으로 고순도의 광학이성체를 획득하기 위해서는 재결정과 같은 수회의 정제공정이 필요하여 따라서 이에 따른 수율의 감소가 불가피하다.

따라서, 광학분할 방법을 이용하지 않고 광학적으로 순수한 화학식 1b의 클로피도그렐을 제조할 수 있는 간편한 방법의 개발이 요구되어 왔고, 이러한 방법은 환경적으로나 경제적으로 매우 유용하며, 단축된 정제과정으로도 높은 광학순도의 목적물을 제조할 수 있다.

이에 본 발명자들은 화학식 1의 유도체의 제조방법에 대한 지속적인 연구를 수행한 결과, 특정의 치환된 티오펴 유도체와 시판중인 광학활성 2-클로로벤질아민 유도체로부터 매우 간편하게 직접적으로, 말초동맥성 질환 및 관상동맥성 질환의 치료에 사용하는 티클로피딘 및 광학적으로 순수한 클로피도그렐을 제조할 수 있음을 발견하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

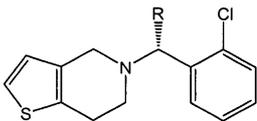
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체를 제조하는 신규한 방법, 및 이에 사용되는 중간체로서의 치환된 티오펴 유도체를 제공하는 것이다.

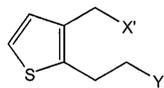
발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명에서는 화학식 2e의 치환된 티오펴 유도체를 하기 화학식 3의 2-클로로벤질아민 유도체 또는 그의 염과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체의 제조방법을 제공한다:

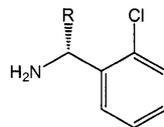
<화학식 1>



화학식 2e



화학식 3



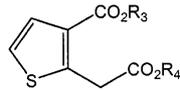
상기 식에서,

R는 수소 또는 메톡시카르보닐이고;

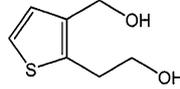
X'와 Y'는 서로 같거나 다른 것으로서 클로로, 브로모, 메탄술포닐 또는 p-톨루엔술포닐이다.

본 발명에 따르면, 상기 화학식 2e의 치환된 티오펴 화합물은 i) 하기 화학식 4의 아세톤디카르복실레이트를 고리화 반응시켜 하기 화학식 2a의 티오펴-디카르복시산 유도체를 제조하고, 화학식 2a의 티오펴-디카르복시산 유도체를 환원제로 환원시켜 하기 화학식 2b의 티오펴-디올 화합물 제조하고, 화학식 2b의 티오펴-디올 화합물을 할로젠화제 또는 술포닐화제와 반응시켜 얻거나, ii) 2-티오펴에탄올을 직접 고리화 반응시키거나, 또는 이를 디알콕시메탄과 반응시켜 화학식 2c의 치환된 2-티오펴에탄올 유도체를 얻은 후 이를 고리화 반응시켜 하기 화학식 2d의 티에노-피란 화합물을 제조하고, 화학식 2d의 티에노-피란 화합물을 할로젠화제와 반응시켜 얻을 수 있다:

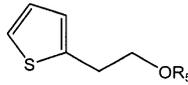
화학식 2a



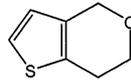
화학식 2b



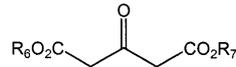
화학식 2c



화학식 2d



화학식 4



상기 식에서,

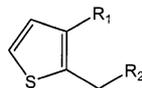
R₃와 R₄는 서로 같거나 다른 것으로서 수소 또는 C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고;

R₅은 메톡시메틸, 에톡시메틸 또는 2-메톡시에톡시메틸과 같은 C₁ 내지 C₄의 저급 알콕시메틸이며,

R₆와 R₇은 서로 같거나 다른 것으로서 C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이다.

또한, 본 발명에서는 하기 화학식 2의, 상기 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체의 제조에 중간체로 사용되는 화합물을 제공한다:

화학식 2



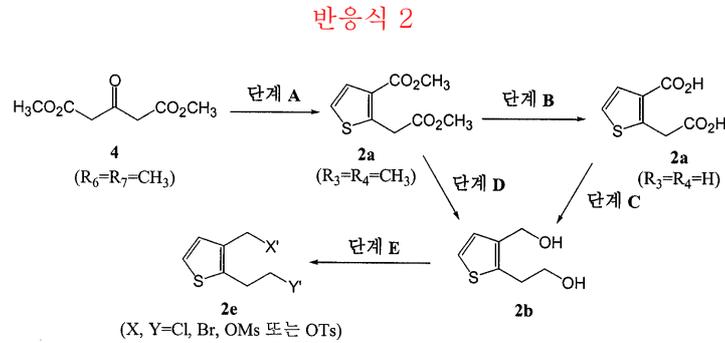
상기 식에서,

R₁은 수소, CH₂X 또는 CO₂R₃이고, R₂는 CH₂Y, CO₂R₄ 또는 CH₂OR₅이거나, R₁과 R₂가 서로 연결되어 -CH₂-O-CH₂-를 형성할 수 있으며; X와 Y는 서로 같거나 다른 것으로서 히드록시, 클로로, 브로모, 메탄술폰닐 또는 p-톨루엔술폰닐이고; R₃와 R₄는 서로 같거나 다른 것으로서 수소, C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고; R₅은 메톡시메틸, 에톡시메틸 또는 2-메톡시에톡시메틸과 같은 C₁ 내지 C₄의 저급 알콕시메틸이며, 단, R₁이 수소일 때 R₂는 히드록시메틸이 아니다.

이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

본 발명의 상기 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체의 제조하는 공정은 하기 반응식 2, 3 및 4와 같이 하여 수행될 수 있으며, 각각의 반응식에 대해 상세히 설명하면 다음과 같다.

우선, 하기 반응식 2 및 3은 화학식 2로 표시되는 치환된 티오펜 유도체에 속하는 다양한 중간체 화합물들의 제조 공정의 예를 보여준다.



우선, **단계 A**에서는, 화학식 4의 아세톤 디카르복실레이트를 반응에 역효과를 주지 않는 용매 중에서 루이스 산을 촉매로 사용하여 머캅토아세트알데히드의 이합체(dimer)인 2,5-디히드록시-1,4-디티안과 반응시켜, 화학식 2a의 티오펜-디에스테르 화합물(즉, 화학식 2에서 R₁ 및 R₂가 각각 CO₂R₃ 및 CO₂R₄인 화합물로서, 특히 R₃ 및 R₄가 메틸인 화합물)을 제조할 수 있다. 이때 사용되는 용매로는 물, C₁ 내지 C₄의 저급 알코올, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 메틸부티레이트, 이소프로필아세테이트, 부틸아세테이트 및 톨루엔 등을 포함하는 양성자성 또는 비양성자성 용매 또는 이들의 혼합용매를 들 수 있다. 바람직하게는 디옥산, 아세토니트릴 및 프로피오니트릴이다. 반응을 효과적으로 진행시키기 위해 사용하는 루이스 산 촉매로는 인듐(III) 클로라이드, 인듐(III) 브로마이드, 인듐(III) 트리플레이트, 브롬화마그네슘, 브롬화리튬, 염화리튬 및 틴(IV) 클로라이드를 들 수 있고, 바람직하게는 브롬화리튬 및 염화리튬을 들 수 있다. 사용하는 촉매의 양은 화학식 4의 디메틸 아세톤디카르복실레이트 1 몰 당량에 대하여 0.01 내지 1 몰 당량이고, 바람직하게는 0.1 내지 0.2 몰 당량이다. 2,5-디히드록시-1,4-디티안의 사용량은 화학식 4의 디메틸 아세톤디카르복실레이트 1 몰 당량에 대하여 0.5 내지 1 몰 당량이다. 반응온도는 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 50℃ 내지 비등점 온도가 좋다.

이어서, **단계 B**에서는, 단계 A에서 제조한 티오펜-디에스테르 화합물을 수용액 중에서 염기로 가수분해하여 역시 화학식 2a에 속하는 티오펜-디카르복시산 화합물(즉, 화학식 2에서 R₁ 및 R₂가 각각 CO₂R₃ 및 CO₂R₄인 화합물로서, 특히 R₃ 및 R₄가 수소인 화합물)을 제조할 수 있다. 이때 사용하는 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 아세톤 등의 유기용매와 물과의 혼합용매를 들 수 있다. 또한, 사용하는 염기로는 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 들 수 있으며, 통상 티오펜-디에스테르 화합물 1 몰 당량에 대하여 2 내지 4 몰 당량을 사용한다. 반응온도는 0℃ 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 실온 내지 비등점 온도가 좋다.

단계 C에서는 단계 B에서 수득한 티오펜-디카르복시산 화합물을 불활성 용매 중에서 그의 두개의 카르복실산기를 환원제로 환원시켜 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물(즉, 화학식 2에서 R₁ 및 R₂가 각각 CH₂X 및 CH₂Y인 화합물로서, 특히 X 및 Y가 히드록시인 화합물)을 제조할 수 있다. 이 때 사용하는 용매의 대표적인 예로는 테트라히드로푸란을 들 수 있으며, 이때 사용되는 환원제로는 보란이 바람직하다. 보란은 보란·디메틸술피드 또는 보란·테트라히드로푸란의 착물을 이용하는 것이 좋다. 사용하는 보란의 양은 티오펜-디카르복시산 화합물의 1 몰 당량에 대하여 1 내지 10 몰 당량, 바람직하게는 4 내지 8 몰 당량이다. 반응은 -20℃ 내지 사용된 용매의 비등점 온도, 바람직하게는 실온 내지 비등점 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

한편, **단계 D**에 따라, 단계 A에서 수득한 화학식 2a의 티오펜-디에스테르 화합물을 불활성 용매 중에서 그의 두개의 에스테르기를 환원제로 환원시켜 직접 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응에 사용되는 용매로는 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, n-헥산, 벤젠 및 톨루엔 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 디에틸 에테르 및 테트라히드로푸란이다. 환원제로는 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨과 염화리튬 또는 브롬화리튬과의 혼합물, 및 수소화

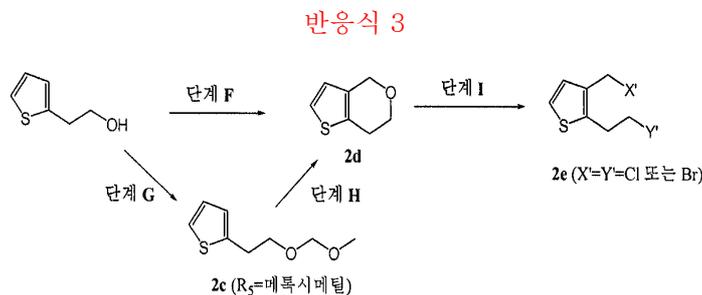
알루미늄리튬 등을 사용할 수 있고, 수소화붕소리튬 및 수소화붕소나트륨을 사용하는 경우에는 트리메틸보레이트를 추가하여 사용할 수도 있다. 환원제의 사용량은 화학식 2a의 티오펜-디에스테르 화합물 1 몰 당량에 대하여 수소화리튬알루미늄의 경우에는 0.5 내지 2 몰 당량을 사용하고, 수소화붕소리튬 및 수소화붕소나트륨의 경우에는 1 내지 5 몰 당량을 사용하는 것이 좋다. 수소화붕소나트륨과 함께 사용하는 염화리튬 또는 브롬화리튬의 사용량은 수소화붕소나트륨의 1 몰 당량에 대하여 1 내지 2 몰 당량을 사용하는 것이 좋다. 트리메틸보레이트를 추가하는 경우 사용하는 환원제의 1 몰 당량에 대하여 0.05 내지 0.2 몰 당량으로 사용한다. 상기 반응은 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

이어서, 단계 E에서는 수득한 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물을 불활성 용매 중에서 할로젠화제 또는 술폰화제와 반응시켜 화학식 2e의 치환된 티오펜 유도체(즉, 화학식 2에서 R₁ 및 R₂가 각각 CH₂X 및 CH₂Y인 화합물로서, 특히 X와 Y가 클로로, 브로모, 메탄술폰닐 또는 p-톨루엔술폰닐인 화합물)을 제조할 수 있다.

상기 할로젠화제와의 반응(반응 (i))에 사용될 수 있는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴 등을 포함하는 비양성자성의 용매를 들 수 있다. 바람직하게는 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴을 들 수 있다. 반응 (i)에 사용되는 할로젠화제로는 트리페닐포스핀 디브로마이드, 트리페닐포스핀 디클로라이드, 티오닐 클로라이드, 셀푸릴 클로라이드, 포스포러스옥시클로라이드, 삼브롬화인, 삼염화인, 오브롬화인 또는 오염화인 등을 들 수 있고, 바람직한 것으로는 트리페닐포스핀 디브로마이드 및 트리페닐포스핀 디클로라이드를 들 수 있다. 상기 반응 (i)에는 필요에 따라 피리딘, 피콜린, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민 등과 같은 염기를 사용할 수도 있다. 상기 할로젠화제의 사용량은 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물 1 몰 당량에 대하여 최소 2 내지 3 몰 당량이 바람직하며, 상기 염기의 사용량은 유리되는 염산 또는 브롬산을 중화하기에 충분한 양이 좋다. 상기 반응 (i)은 -40℃ 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 수행하는 것이 좋다.

또한, 상기 술폰화제와의 반응 (반응 (ii))에 사용될 수 있는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 아세톤, 아세토니트릴 등의 유기용매, 또는 이들의 물과의 혼합용매 등을 들 수 있다. 바람직하게는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄을 들 수 있다. 또한, 이때 사용될 수 있는 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 트리부틸아민, 피리딘 또는 피콜린 등과 같은 유기 염기, 수소화나트륨과 같은 수소화 염기 및 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 인산수소나트륨 또는 인산수소칼륨 등과 같은 무기 염기를 들 수 있다. 상기 반응 (ii)를 촉진시키기 위하여 테트라부틸암모늄 클로라이드 등과 같은 4급 암모늄염을 첨가할 수 있다. 상기 반응 (ii)에 사용하는 술폰화제의 사용량은 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량이 좋고, 사용하는 염기의 양은 술폰화제 1몰 당량에 대하여 1 내지 2 몰 당량이 좋으며, 첨가되는 4급 암모늄염은 촉매량이면 충분하다. 상기 반응 (ii)는 -30℃ 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 -10℃ 내지 실온의 범위가 좋다.

상기 반응식 2와 달리, 하기 반응식 3과 같은 공정으로 화학식 2에 속하는 티오펜 유도체들을 제조할 수도 있다.



단계 F에서는 반응에 역효과를 주지 않는 용매 중에서 루이스 산 존재 하에 2-티오펜에탄올을 포름화제와 반응시켜 고리화된 상기 화학식 2d의 티에노-피란 화합물(즉, 화학식 2에서 R₁ 및 R₂가 서로 연결되어 -CH₂-O-CH₂-를 형성한 화합물)을 제조할 수 있다. 이 반응에 사용되는 용매로는 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴 등을 포함하는 비양성자성의 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 아세토니트릴 및 프로피오니트릴을 들 수 있다. 루이스 산으로는 인듐(III) 클로라이드, 인듐(III) 브로마이드, 인듐(III) 트리플레이트, 브롬화마그네슘, 티(IV) 클로라이드를 들 수 있고, 바람직하게는 인듐(III) 클로라이드 및 브롬화마그네슘이다. 루이스 산의 사용량은 사용하는 루이스 산에 따라 다르나 화학식 2c의 2-티오펜에탄올 1몰 당량에 대하여 인듐염의 경우에는 0.01

내지 0.1 몰 당량이 좋고, 그 외에는 1 몰 당량 내지 5몰 당량이 좋다. 이 반응에 촉매량의 p-톨루엔술폰산을 첨가할 수도 있다. 포름화제는 포르말린 수용액, 파라포름알데히드, 1,3-디옥솔란, 1,3,5-트리옥산, 디메톡시메탄, 디에톡시메탄 등을 들 수 있다. 바람직한 포름화제는 파라포름알데히드이며, 사용하는 포름화제의 양은 2-티오펜에탄올 1몰 당량에 대하여 1 내지 3몰 당량이 좋다. 반응온도는 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 50℃ 내지 비등점 온도가 좋다.

상기 단계 F와는 달리, 출발물질인 2-티오펜에탄올을 알콕시메탄과 먼저 반응시킨 후 고리화 반응시켜 화학식 2d의 화합물을 제조할 수도 있다. 알콕시메탄과의 반응 과정인 **단계 G**에서는 (i) p-톨루엔술폰산 존재 하에 2-티오펜에탄올을 디메톡시메탄 등과 같은 저급 디알콕시메탄과 반응시키거나, (ii) 염기 존재 하에 상기 2-티오펜에탄올을 메톡시메틸 클로라이드, 에톡시메틸 클로라이드 및 2-메톡시에톡시메틸 클로라이드 등과 같은 저급 알콕시메틸 할라이드와 반응시켜, 화학식 2c의 화합물(즉, 화학식 2에서 R₁이 수소이고, R₂가 CH₂OR₅인 화합물로서, 특히 R₅가 메톡시메틸인 화합물)을 제조할 수 있다.

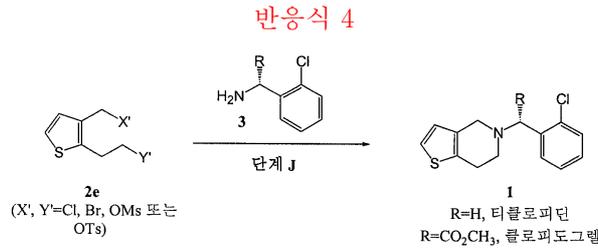
상기 반응 (i)에는 헥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 아세트니트릴 등과 같은 반응에 역효과를 주지 않는 용매가 사용될 수도 있으나, 용매 없이 저급 디알콕시메탄을 과량으로 사용하는 것이 바람직할 수도 있다. p-톨루엔술폰산은 촉매량으로도 충분하고, 반응을 촉진시키기 위하여 촉매량의 염화리튬 및 브롬화리튬을 첨가할 수도 있다. 반응온도는 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 50℃ 내지 비등점 온도가 좋다.

상기 반응 (ii)에는 테트라히드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 아세트니트릴 등과 같은 반응에 역효과를 주지 않는 용매가 사용될 수 있다. 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘 또는 피콜린 등과 같은 유기염기, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 및 탄산칼륨 등과 같은 무기염기가 사용될 수 있다. 알콕시메틸 할라이드의 사용량은 화학식 2c의 2-티오펜에탄올 1몰 당량에 대하여 1 몰 당량 내지 2 몰 당량이 좋고, 염기의 사용량은 1 몰 당량 내지 3몰 당량이 좋다. 반응은 0℃ 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 실온 내지 70℃의 범위가 좋다.

이어서, 상기 화학식 2c의 화합물을 화학식 2d의 화합물로 고리화시키는 **단계 H**에서는, 단계 G에서 제조한 화학식 2c의 2-티오펜에탄올 화합물을 반응에 역효과를 주지 않는 용매 중에서 루이스 산 존재 하에 고리화 반응시켜 상기 화학식 2d의 티에노-피란 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응에 사용되는 용매로는 테트라히드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 프로피오니트릴 및 부티로니트릴 등을 포함하는 비양성자성의 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄, 클로로포름 및 1,2-디클로로에탄을 들 수 있다. 루이스 산으로는 인듐(III) 클로라이드, 인듐(III) 브로마이드, 인듐(III) 트리플레이트, 브롬화마그네슘, 티(IV) 클로라이드를 들 수 있고, 바람직하게는 인듐(III) 클로라이드 및 브롬화마그네슘이다. 루이스 산의 사용량은 사용하는 루이스 산에 따라 다르나 화학식 2c의 2-티오펜에탄올 1몰 당량에 대하여 인듐염의 경우에는 0.01 내지 0.1 몰 당량이 좋고, 그 외에는 1 몰 당량 내지 5몰 당량이 좋다. 반응온도는 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 40℃ 내지 비등점 온도가 좋다.

이어서, **단계 I**에서는, 상기 화학식 2d의 티에노-피란 화합물을 불활성 용매 중에서 루이스 산의 존재 하에 또는 부재 하에 할로젠화제와 반응시켜 화학식 2e의 치환된 티오펜 유도체(즉, 화학식 2에서 R₁ 및 R₂가 각각 CH₂X 및 CH₂Y인 화합물로서, 특히 X와 Y가 서로 같으면서 클로로 또는 브로모인 화합물)을 얻을 수 있다. 이 반응에 사용될 수 있는 용매로서는 테트라히드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴 등을 포함하는 비양성자성의 용매를 들 수 있다. 바람직하게는 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴을 들 수 있다. 할로젠화제로는 트리페닐포스핀 디브로마이드, 트리페닐포스핀 디클로라이드, 삼브롬화인, 삼염화인, 오브롬화인 또는 오염화인 등을 들 수 있고, 바람직한 것으로는 트리페닐포스핀 디브로마이드 및 트리페닐포스핀 디클로라이드를 들 수 있다. 할로젠화제의 사용량은 화학식 2d의 티에노-피란 화합물 1 몰 당량에 대하여 최소한 1 내지 2 몰 당량이 바람직하다. 루이스 산을 사용할 경우에는 염화아연 또는 브롬화아연 등이 바람직하다. 상기 반응은 -40℃ 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 수행하는 것이 좋다.

본 발명에 따르면, 상기 화학식 2e의 치환된 티오펜 유도체를 출발물질로하여 반응에 역효과를 주지 않는 용매 중에서 염기 존재하에, 2-클로로벤질아민 및 (S)-(+)-2-클로로페닐글리신 메틸에스테르와 같은 하기 화학식 3의 2-클로로벤질아민 유도체, 또는 그의 염과 반응시킴으로써, 티클로피딘(화학식 1에서 R이 수소인 화합물) 및 클로피도그렐(화학식 1에서 R이 메톡시카르보닐인 화합물)과 같은 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체를 제조할 수 있으며, 각각의 제조공정을 도식화하면 하기 반응식 4와 같다.



상기 **단계 J**의 반응에 사용될 수 있는 유기 용매로는 t-부탄올 또는 아밀알코올과 같은 3차 알콜류, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르류, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 또는 부티로니트릴과 같은 니트릴류, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트와 같은 에스테르류, 클로로와 같은 할로젠이 포함되어거나 포함되지 않은 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드, 톨루엔 및 디메틸술폰 등 들 수 있고, 바람직하게는 아세토니트릴 및 프로피오니트릴을 들 수 있다. 이때 사용될 수 있는 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘 또는 피콜린 등과 같은 유기염기, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨, 인산수소나트륨, 인산수소칼륨 등과 같은 무기염기를 들 수 있고, 바람직하게는 디이소프로필에틸아민 및 탄산수소나트륨을 들 수 있다. 사용하는 화학식 3의 2-클로로벤질아민 유도체 또는 그의 염의 양은 화학식 2e의 치환된 티오펜 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량이 바람직하고, 염기의 양은 화학식 2e의 치환된 티오펜 화합물 1몰 당량에 대하여 2 내지 5몰 당량이 바람직하다. 반응은 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행될 수 있으나, 바람직한 온도범위는 40℃에서 용매의 비등점 범위의 온도이다.

본 발명에 따라 제조된 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체, 구체적으로 티클로피딘과 클로피도그렐은 공지의 방법에 따라 항혈전제의 약물의 활성성분으로 사용되는 티클로피딘 염산염 및 클로피도그렐 중황산염으로 각각 전환될 수 있다.

이하 본 발명을 하기 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 실시예에 의하여 국한되는 것은 아니다.

실시예 1: 메틸 2-메톡시카르보닐메틸티오펜-3-카르복실레이트(화학식 2a의 화합물)의 제조

디메틸 아세톤디카르복실레이트 100.0g을 디옥산 2,800mL에 용해시킨 다음, 교반하면서 2,5-디히드록시-1,4-디티안 52.5g과 브롬화리튬 5.0g을 첨가하고, 혼합액을 15시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에서 용매를 증발시켰다. 잔사에 n-헥산 1,000mL를 붓고 빠르게 교반한 후, n-헥산층을 분리하고, n-헥산 500mL씩 2회에 걸쳐 같은 방식으로 잔사를 처리하였다. n-헥산층을 모두 합하고, 감압 하에 농축하여 오일상의 표제 화합물 60.9g(49%)를 얻었다. 수득한 표제화합물은 충분히 깨끗하여, 별도의 정제과정 없이 다음 반응을 진행시켰다.

비점: 120℃ 내지 122℃(0.5torr)

¹H-NMR(CDCl₃, ppm) : δ 3.73(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.22(s, 2H), 7.15 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.44(d, 1H, J=5.6Hz)

¹³C-NMR(CDCl₃, ppm) : δ 34.7, 52.0, 52.7, 123.7, 129.4, 129.9, 144.3, 164.0, 170.8

MS(EI, m/z) : 214(M⁺), 182

실시예 2 : 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올(화학식 2b의 화합물)의 제조

질소하에서 건조된 용기에 수소화리튬알루미늄 600mg을 넣고, 무수 테트라히드로푸란 26mL를 흘려넣었다. 생성된 현탁액에 테트라히드로푸란 10mL에 용해시킨 실시예 1에서 제조한 메틸 2-메톡시카르보닐메틸티오펜-3-카르복실레이트 2.8g을 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 적가 후 실온에서 1시간 동안 교반하고, 다시 1시간 동안 환류시켰다. 반응액을 0℃로 낮추고 물 0.5mL와 15% 수산화나트륨 용액 0.5mL, 다시 물 4mL를 순서대로 조금씩 적가하였다. 1시간 이상 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 테트라히드로푸란으로 세척한 다음 여액을 감압하에 증발시켜 오일상의 표제화합물 1.8g(87%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta 2.98(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=5.7\text{Hz}), 3.69(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=5.7\text{Hz}), 3.93(\text{brs}, 1\text{H}), 4.10(\text{brs}, 1\text{H}), 4.43(\text{s}, 2\text{H}), 6.93(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.1 \text{ Hz}), 7.08(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.1 \text{ Hz}).$

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta 31.2, 57.7, 63.3, 123.2, 129.4, 138.9, 139.1$

MS(EI, m/z) : 158(M⁺), 110.

실시예 3 : 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)-에탄올(화학식 2b의 화합물)의 제조

0 °C에서 무수 테트라히드로푸란 800mL에 수소화붕소나트륨 31.0g과 브롬화리튬 71.3g을 가한 후, 트리메틸보레이트 10.6mL를 적가하였다. 실온에서 30분간 교반 한 후, 용액을 환류시키면서 테트라히드로푸란 200mL에 실시예 1에서 제조한 메틸 2-메톡시카르보닐메틸티오펜-3-카르복실레이트 70.4g을 녹인 용액을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합액을 2 시간 동안 더 환류시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 무수 메탄올 100mL를 천천히 적가한 후, 에틸 에테르 700 mL와 물 700 mL를 가하였다. 유기층을 분리하여 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 감압증류하여 오일상의 표제화합물 47.1g (90%)을 얻었다. 수득물은 실시예 2에서 얻어진 화합물과 동일하였다.

실시예 4 : 2-카르복시메틸티오펜-3-카르복시산(화학식 2a의 화합물)의 제조

실시예 1에서 제조한 메틸 2-메톡시카르보닐메틸티오펜-3-카르복실레이트 13.0g을 메탄올 260 mL에 용해시킨 후, 물 26mL에 용해시킨 수산화나트륨 4.84g을 첨가하고 4시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 메탄올을 감압증류하여 제거한 후, 디에틸 에테르 10mL로 물 층을 세척하였다. 진한 염산으로 물 층의 용액의 pH를 2 내지 3으로 조정하여 생성된 고체를 여과하고 소량의 차가운 물로 세척하였다. 40°C에서 건조하여 갈색 고체상의 표제화합물 9.60g(85%)을 얻었다.

용점 : 212°C 내지 213°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3, \text{ppm}) : \delta 4.26(\text{s}, 2\text{H}), 7.39(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.4\text{Hz}), 7.42(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.4\text{Hz}).$

실시예 5 : 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올(화학식 2b의 화합물)의 제조

실시예 4에서 제조한 2-카르복시메틸티오펜-3-카르복시산 0.45g을 무수 테트라히드로푸란 10mL에 녹이고 용액의 온도를 -20°C로 낮추었다. 보란·디메틸설파이드 착화합물(2M 테트라히드로푸란 용액) 3.7mL를 서서히 적가하고 -10°C 이하에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응용액의 온도를 실온으로 올린 후 보란·디메틸설파이드 착화합물 3.7mL를 더 첨가하였다. 반응용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 용액의 온도를 0°C로 낮추고 물을 소량씩 가하였다. 혼합액을 에틸 아세테이트 15mL씩으로 3회 추출하고, 유기층을 물 20 mL로 씻었다. 무수 황산마그네슘으로 유기층을 건조하고 감압농축하여 오일상의 표제화합물 0.22g(57%)을 얻었다. 수득물은 실시예 2에서 얻어진 화합물과 동일하였다.

실시예 6 : 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올(화학식 2b의 화합물)의 제조

실시예 4에서 제조한 2-카르복시메틸티오펜-3-카르복시산 0.50g을 무수 테트라히드로푸란 10mL에 녹이고 용액의 온도를 -20°C로 낮추었다. 보란·테트라히드로푸란 착화합물(1.5M 테트라히드로푸란 용액) 4mL를 서서히 가하고 -10°C 이하에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응용액의 온도를 실온으로 올린 후, 보란·테트라히드로푸란 착화합물 (1.5M 테트라히드로푸란 용액) 4.5mL를 더 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 실시예 5와 유사하게 처리하여 오일상의 표제화합물 0.37g(87%)을 얻었다. 수득물은 실시예 2에서 얻어진 화합물과 동일하였다.

실시예 7 : 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

실시예 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 2.0g을 디클로로메탄 40mL에 녹인 후, 5°C 이하로 냉각하고 트리페닐포스핀 디브로마이드 13.4g을 조금씩 넣었다. 냉각조를 제거하고 실온에서 4시간 동안 교반하고 감압농축하였다. 잔사에 에틸 아세테이트 5mL를 가하고, 교반하면서 헥산 15mL를 첨가하였다. 실온에서 1시간, 5°C 이하에서 2시간 동안 교반하고 생성된 고체를 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 노란색 오일상의 표제화합물 2.9g(80%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta 3.38(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=7.2 \text{ Hz}), 3.59(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=7.2 \text{ Hz}), 4.49(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.1\text{Hz}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.1\text{Hz})$

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta 25.8, 31.7, 32.0, 124.3, 129.5, 135.2, 139.7$

MS(EI, m/z) : 286, 284, 282, 205, 203,

실시예 8 : 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

트리페닐포스핀 17.8g을 디클로로메탄 40mL에 녹이고, 5°C 이하로 냉각한 후, 브롬 10.6g을 10분 동안 적가하였다. 냉각조를 제거하고 30분 동안 교반한 후, 실시예 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 5.0g을 디클로로메탄 20mL에 녹여 천천히 적가하였다. 실온에서 혼합액을 4시간 동안 교반하고 감압하에 농축하였다. 잔사에 에틸 아세테이트 40mL를 가하고, 교반하면서 n-헥산 120mL를 첨가하였다. 실온에서 1시간, 5°C 이하에서 2시간 동안 교반하고 생성된 고체를 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고 생성된 고체를 여과하여 노란색 오일상의 표제화합물 7.8g(87%)을 얻었다. 수득물은 실시예 7에서 얻어진 화합물과 동일하였다.

실시예 9 : 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

트리페닐포스핀 10.7g을 아세토니트릴 40mL에 용해시킨 후, 용액을 5°C 이하로 냉각하고 브롬 6.4g을 10분 동안 적가하였다. 냉각조를 제거하고 1시간 동안 교반한 후, 실시예 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 3.0g을 아세토니트릴 15mL에 녹여 천천히 적가하였다. 실온에서 혼합액을 4시간 동안 교반하고 감압하에 농축하였다. 잔사에 에틸 아세테이트 20mL를 가하고, 교반하면서 디이소프로필 에테르 40mL를 첨가하였다. 실온에서 1시간, 5°C 이하에서 2시간 동안 교반하고 생성된 고체를 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 노란색 오일상의 표제화합물 3.5g(%)을 얻었다. 수득물은 실시예 7에서 얻어진 화합물과 동일하였다.

실시예 10 : 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

실시예 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 5.0g을 클로로포름 95mL에 녹인 후, 5°C 이하에서 삼브롬화인 17.1g을 5분 동안 적가하였다. 냉각조를 제거하고 실온에서 15시간 동안 교반하고 물 100mL로 두 번 씻어주었다. 유기층을 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 후 다시 감압농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 노란색 오일상의 표제화합물 4.3g (48%)을 얻었다. 수득물은 실시예 7에서 얻어진 화합물과 동일하였다.

실시예 11 : 2-(2-클로로에틸)-3-클로로메틸티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

실시예 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 3g을 디클로로메탄 57mL에 녹이고 -30°C로 냉각시킨 후, 디이소프로필에틸아민 6.1g과 설푸릴클로라이드 3.1g을 가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 상온으로 올려 다시 1시간 교반하였다. 반응용액에 디클로로메탄 20mL를 가하고 물 40mL로 두 번 씻어준 후, 무수 황산 마그네슘으로 유기층을 건조시키고 용액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 무색 오일상의 표제화합물 1.0g(27%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta 3.30(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=7.3\text{Hz}), 7.27(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=7.3\text{Hz}), 4.59(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.2\text{Hz}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.2\text{Hz}).$

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta 32.0, 39.4, 45.3, 124.8, 129.7, 135.7, 139.2.$

MS(EI, m/z) : 194(M⁺), 159, 145

실시예 12 : 3-클로로메틸-2-(2-메탄술폰포닐옥시에틸)티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

실시에 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 2.0 g을 디클로로메탄 35mL에 녹이고 5°C 이하의 온도로 냉각시킨 후, 메탄술포닐클로라이드 3.0g과 디이소프로필에틸아민 4.1g을 적가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 30mL를 가하고 물 30mL로 두 번 씻어준 후, 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하여 오일상의 표제화합물 2.9g(91%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 3.03(s, 3H), 3.38(t, 2H, J=6.6Hz), 4.50(t, 2H, J=6.6Hz), 4.66(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=5.2Hz), 7.27(d, 1H, J=5.2Hz).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 28.1, 37.7, 38.9, 69.8, 124.6, 129.4, 135.6, 136.8

실시에 13 : 3-클로로메틸-2-(2-p-톨루엔술포닐옥시에틸)티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

실시에 2에서 제조한 2-(3-히드록시메틸티오펜-2-일)에탄올 1.5g을 디클로로메탄 40mL에 녹이고 5°C 이하의 온도로 냉각시킨 후, p-톨루엔술포닐 클로라이드 3.6g과 트리에틸아민 1.9g을 적가하였다. 온도를 올려 상온에서 6시간 동안 교반한 후, 혼합액을 물 20mL로 두 번 씻어주었다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피하여 오일상의 표제화합물 1.5g(48%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 2.41(s, 3H), 3.16(t, 2H, J=6.8Hz), 4.18(t, 2H, J=6.8Hz), 4.46(s, 2H), 6.94(d, 1H, J=5.2Hz), 7.10(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.29(d, 2H, J=8.2Hz), 7.71(d, 2H, J=8.2Hz)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 22.0, 27.9, 38.8, 70.1, 124.4, 128.2, 129.2, 130.3, 133.0, 135.5, 136.7, 145.9

실시에 14 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

아세트니트릴 1,500mL에 2-티오펜에탄올 20.0g, 파라포름알데히드 6.1g 및 인듐(III) 클로라이드 1.7g를 가한 후, 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 감압증류하여 표제화합물 14.4g(66%)을 얻었다.

비점 : 88°C 내지 90°C(8 torr)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 2.88(t, 2H, J=5.5Hz), 3.97(t, 2H, J=5.5Hz), 4.73(s, 2H), 6.73 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.11(d, 1H, J=5.1Hz)

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 26.3, 65.7, 67.3, 123.5, 124.4, 133.0, 134.5

MS (EI, m/z) 140(M+), 110

실시에 15 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

아세트니트릴 780mL에 2-티오펜에탄올 10.0g, 파라포름알데히드 2.8g 및 인듐(III) 트리플레이트 2.2g를 가한 후, 12시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 감압증류하여 표제화합물 4.7g (43%)을 얻었다. 수득한 생성물은 실시에 14에서 얻은 것과 동일하였다.

실시에 16 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

아세트니트릴 780mL에 2-티오펜에탄올 10.0g, 파라포름알데히드 5.9g 및 브로화마그네슘 28.7g를 가한 후, 24시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류물에 물 100mL와 n-헥산 150mL를 가하여 5분간 교반 한 후, 층분리하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 후 다시 감압농축하였다. 잔사를 감압증류하여 표제화합물 4.7g(43%)을 얻었다. 수득한 생성물은 실시에 14에서 얻은 것과 동일하였다.

실시예 17 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

부티로니트릴 1,500mL에 2-티오펜에탄올 10.0g, 1,3,5-트리옥산 3.5g 및 인듐(III) 클로라이드 862mg를 가한 후, 6시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류를 감압증류하여 표제화합물 6.6g(60%)을 얻었다. 얻어진 생성물은 실시예 14에서 얻은 것과 동일하였다.

실시예 18 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

아세토니트릴 780mL에 2-티오펜에탄올 10.0g, 1,3-디옥솔란 11.5g 및 인듐(III) 클로라이드 0.86g를 가한 후, 10시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류물에 물 100mL와 n-헥산 150mL를 가하여 5분간 교반 한 후, 층분리하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 후 다시 감압농축하였다. 잔류를 감압증류하여 표제화합물 6.6g(60%)을 얻었다. 수득한 생성물은 실시예 14에서 얻은 것과 동일하였다.

실시예 19 : 2-(2-메톡시메톡시에틸)티오펜(화학식 2c의 화합물)의 제조

디메톡시메탄 2,250mL에 2-티오펜에탄올 150g을 녹인 후, p-톨루엔설폰산 22.3g과 염화리튬 20.3g을 가하고 5시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 감압농축한 다음, 잔류물에 n-헥산 1,500mL와 물 1,000mL를 가하고 5분간 교반하였다. 물층은 버리고 유기층을 물 700mL로 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증발시켜 무색 오일상의 표제화합물 193g(96%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 3.15(t, 2H, J=6.6Hz), 3.37(s, 3H), 3.80(t, 2H, J=6.6Hz), 4.67(s, 2H), 6.87 - 6.93(m, 1H), 6.96(dd, 1H, J=5.1, 3.4Hz), 7.17(dd, 1H, J=5.1, 1.0Hz)

실시예 20 : 2-[2-(2-메톡시메톡시에틸)티오펜(화학식 2c의 화합물)의 제조

디클로로메탄 350mL에 2-티오펜에탄올 15.0g을 녹인 후, 디이소프로필에틸아민 30.2g를 첨가하였다. 온도를 0°C로 낮춘 후 2-메톡시메톡시에틸 클로라이드 17.5g를 적가하고 2시간 교반한 다음, 온도를 올려 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물에 n-헥산 250 mL와 물 200 mL를 가하고 5분간 교반하였다. 물층은 버리고 유기층을 물 70 mL로 2회 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 제거하여 무색 오일상의 표제화합물 21.5g(85%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}) : \delta$ 3.07(t, 2H, J=6.6Hz), 3.34 (s, 3H), 3.44 - 3.52(m, 2H), 3.58 - 3.64(m, 2H), 3.76(t, 2H, J=6.6Hz), 4.70(s, 2H), 6.80 - 6.83(m, 1H), 6.88(dd, 1H, J= 5.1, 3.4Hz), 7.09(dd, 1H, J=5.1, 1.1Hz)

실시예 21 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

실시예 19에서 제조한 2-(2-메톡시메톡시에틸)티오펜 61.2g과 브롬화마그네슘 130.8g을 디클로로메탄 850 mL에 넣고 2시간 동안 환류하였다. 실온으로 식힌 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물에 n-헥산 800mL와 물 500mL를 가하고 5분간 교반하였다. 물 층은 버리고 유기층을 물 300 mL로 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압농축하였다. 잔류를 감압증류하여 표제화합물 40.7g(82%)을 얻었다. 수득한 생성물은 실시예 14에서 얻은 것과 동일하였다.

실시예 22 : 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란(화학식 2d의 화합물)의 제조

아세토니트릴 750 mL에 실시예 20에서 제조한 2-[2-(2-메톡시메톡시에틸)티오펜 11.0g과 인듐(III) 클로라이드 1.1g을 가하고 5시간 동안 환류시켰다. 혼합액을 실온으로 냉각하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물에 n-헥산 150mL와 물 100mL를 가하고 5분간 교반하였다. 물층은 버리고 유기층을 물 70mL로 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔류를 감압증류하여 표제화합물 2.9g(41%)을 얻었다. 얻어진 생성물은 실시예 14에서 얻은 것과 동일하였다.

실시예 23 : 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜(화학식 2e의 화합물)의 제조

트리페닐포스핀 디브로모마이드 9.5g을 아세트니트릴 50mL에 녹인 후, 실시예 14에서 제조한 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란 2g을 적가하고 8시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 잔사에 에틸 아세테이트 5mL를 가하고, 교반하면서 n-헥산 15mL를 첨가하였다. 실온에서 1시간, 5°C 이하에서 2시간 동안 교반하고 생성된 고체를 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 노란색 오일상의 표제화합물 3.3g(80%)을 얻었다. 수득물은 실시예 7에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 24 : 5-[(2-클로로페닐)메틸]-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-a]피리딘 (화학식 1a, 화학식 1에서 R=수소; 티클로피딘)의 제조

5°C 이하에서 아세트니트릴 50mL에 실시예 7에서 제조한 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜 5.0g을 용해시키고, 2-클로로벤질아민 2.7g 및 디이소프로필에틸아민 6.8g을 아세트니트릴 25mL에 녹인 용액을 첨가하였다. 혼합액을 온도를 올려 5시간 동안 환류시킨 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트 100mL에 용해시켜 물 70mL 씩 2회 세척하였다. 유기층을 포화소금물 50mL로 씻고, 감압농축하여 진황색 오일상의 잔사를 얻은 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 연황색 오일상의 3.6g(78%)의 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 2.87 - 2.91(m, 4H), 3.66(s, 2H), 3.85(s, 2H), 6.73(d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.09(d, 1H, J = 0.5 Hz), 7.19 - 7.29(m, 2H), 7.35 - 7.42(m, 1H), 7.52 - 7.61(m, 1H).

실시예 25 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4 H)-아세테이트(화학식 1b, 화학식 1에서 R=메톡시카르보닐; 클로피도그렐)의 제조

아세트니트릴 50 mL에 실시예 7에서 제조한 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜 5.0g을 용해시키고, 환류시키면서 (S)-(+)-2-클로로페닐글리신 메틸에스테르 염산염 4.6g 및 디이소프로필에틸아민 6.8g을 아세트니트릴 20mL에 녹인 용액을 30분 동안 적가하였다. 혼합액을 8시간 동안 환류시킨 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트 100mL에 용해시켜 물 70mL 씩 2회 세척하였다. 유기층을 포화소금물 50mL로 씻고, 감압농축하여 진황색 오일상의 잔사를 얻은 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 연황색 오일상의 5.0g(88%)의 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 2.89(s, 4H), 3.60 - 3.78(m, 2H), 3.73(s, 3H), 4.93(s, 1H), 6.67(d, 1H, J=5.1Hz), 7.06(d, 1H, J=5.1Hz), 7.26 - 7.30(m, 2H), 7.37 - 7.45(m, 1H), 7.68 - 7.77(m, 1H)

실시예 26 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4 H)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

용매로 아세트니트릴 대신 t-부탄올을 사용하고, 실시예 26과 유사하게 반응시키고 처리하여 표제화합물(수율 85%)을 얻었다. 수득물은 실시예 25에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 27 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4 H)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

염기로 디이소프로필에틸아민 대신 트리에틸아민을 사용하고, 실시예 26과 유사하게 반응시키고 처리하여 표제화합물(수율 41%)을 얻었다. 수득물은 실시예 25에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 28 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4 H)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

염기로 디이소프로필에틸아민 대신 탄산칼륨을 사용하고, 실시예 26과 유사하게 반응시키고 처리하여 표제화합물(수율 78%)을 얻었다. 수득물은 실시예 25에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 29 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4 H)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

출발물질로 실시예 7에서 제조한 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜 대신 실시예 12에서 제조한 2-(2-클로로메틸)-3-클로로메틸티오펜을 사용하고, 실시예 26과 유사하게 반응시키고 처리하여 표제화합물(수율 85%)을 얻었다. 수득물은 실시예 25에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 30 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4*H*)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

출발물질로 실시예 7에서 제조한 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜 대신 실시예 13에서 제조한 3-클로로메틸-2-(2-메탄술폰닐옥시에틸)티오펜을 사용하고, 실시예 26과 유사하게 반응시키고 처리하여 표제화합물(수율 79%)을 얻었다. 수득물은 실시예 25에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 31 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4*H*)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

출발물질로 실시예 7에서 제조한 2-(2-브로모에틸)-3-브로모메틸티오펜 대신 실시예 14에서 제조한 3-클로로메틸-2-(2-*p*-톨루엔술폰닐옥시에틸)티오펜을 사용하고, 실시예 26과 유사하게 반응시키고 처리하여 표제화합물(수율 58%)을 얻었다. 수득물은 실시예 25에서 얻어진 것과 동일하였다.

실시예 32 : 메틸 (+)-(S)- α -(*o*-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-a]피리딘-5(4*H*)-아세테이트(화학식 1b)의 제조

트리페닐포스핀 디브로모마이드 47.5g을 아세토니트릴 250mL에 녹인 후 실시예 14에서 제조한 6,7-디히드로-4H-티에노[3,2,c]피란 10g을 적가하고 24시간 동안 환류하였다. 그 후, 계속 반응액을 환류시키면서 (S)-(+)-2-클로로페닐글리신 메틸에스테르 염산염 14g 및 디소프로필에틸아민 36mL를 아세토니트릴 100mL에 녹인 용액을 30분 동안 적가하였다. 혼합액을 8시간 동안 더 환류시킨 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트 50mL와 *n*-헥산 150mL를 첨가하고 생성된 고체를 여과하였다. 여과액을 물 150mL 씩 2회 세척하고, 다시 포화 소금물 50mL로 세척하였다. 유기층을 활성탄으로 처리하여 탈색시키고 감압농축하여 황색 오일상의 표제화합물 18.6g(81%)을 얻었다.

발명의 효과

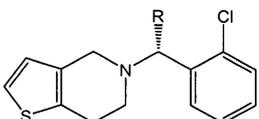
본 발명의 방법에 따르면, 중간체인 화학식 2의 치환된 티오펜 유도체를 거쳐 말초동맥성 질환 및 관상동맥성 질환의 치료에 사용하는 티클로피딘 및 클로피도그렐과 같은 티에노[3,2-a]피리딘 유도체를 비교적 짧은 공정으로 간편하게 제조할 수 있다. 예를 들어 출발물질인 아세톤디카르복시산 유도체로부터 최소 4공정(단계 A, 단계 D, 단계 E 및 단계 J)으로 또는 출발물질인 2-티오펜에탄올로부터 최소 3공정(단계 F, 단계 I 및 단계 J)으로 티클로피딘 및 클로피도그렐을 제조할 수 있다. 또한 광학분할 방법을 이용하지 않고 광학활성물질인 클로피도그렐을 광학적으로 순수하게 제조할 수 있으므로, 본 발명에 따른 방법은 환경적으로나 경제적으로 매우 유용하다.

(57) 청구의 범위

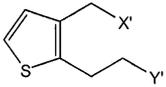
청구항 1.

화학식 2e의 치환된 티오펜 유도체를 하기 화학식 3의 2-클로로벤질아민 유도체 또는 그의 염과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 티에노[3,2-c]피리딘 유도체의 제조방법:

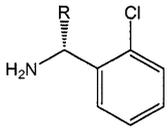
<화학식 1>



<화학식 2e>



<화학식 3>



상기 식에서,

R는 수소 또는 메톡시카르보닐이고;

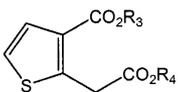
X'와 Y'는 서로 같거나 다른 것으로서 클로로, 브로모, 메탄술폰닐 또는 p-톨루엔술폰닐이다.

청구항 2.

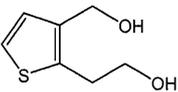
제 1 항에 있어서,

화학식 2e의 화합물이, 하기 화학식 4의 아세톤디카르복실레이트를 고리화 반응시켜 하기 화학식 2a의 티오펜-디카르복시산 유도체를 제조하고, 화학식 2a의 티오펜-디카르복시산 유도체를 환원제로 환원시켜 하기 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물 제조하고, 화학식 2b의 티오펜-디올 화합물을 할로겐화제 또는 술폰화제와 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법:

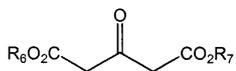
<화학식 2a>



<화학식 2b>



<화학식 4>



상기 식에서,

R₃와 R₄는 서로 같거나 다른 것으로서 수소 또는 C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고;

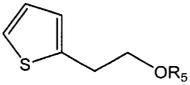
R₆와 R₇은 서로 같거나 다른 것으로서 C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이다.

청구항 3.

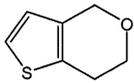
제 1 항에 있어서,

화학식 2e의 화합물이, 2-티오펜에탄올을 직접 고리화 반응시키거나, 또는 이를 디알콕시메탄과 반응시켜 화학식 2c의 치환된 2-티오펜에탄올 유도체를 얻은 후 이를 고리화 반응시켜, 하기 화학식 2d의 티에노-피란 화합물을 제조하고, 화학식 2d의 티에노-피란 화합물을 할로젠화제와 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법:

<화학식 2c>



<화학식 2d>



상기 식에서,

R₅은 C₁ 내지 C₄의 저급 알콕시메틸이다.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

2-클로로벤질아민 유도체가 2-클로로벤질아민인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

2-클로로벤질아민 유도체가 (S)-(+)-2-클로로페닐글리신 메틸에스테르인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

2-클로로벤질아민 유도체 또는 그의 염의 사용량이 치환된 티오펜 화합물에 대하여 1 내지 2몰 당량 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

염기 존재 하에 유기 용매 중에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

유기용매가 3차 알콜류, 에테르류, 니트릴류, 알킬 에스테르류, 할로젠 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소류, 아미드류, 톨루엔 및 디메틸술폰으로 구성되는 군에서 1종 이상 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제 7 항에 있어서,

염기가 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘 및 피콜린 중에서 선택되는 1종 이상의 유기염기 또는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨, 인산수소나트륨 및 인산수소칼륨 중에서 선택되는 1종 이상의 무기염기, 또는 이들의 혼합물임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 7 항에 있어서,

염기의 사용량이 치환된 티오펜 화합물에 대하여 2 내지 5몰 당량인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

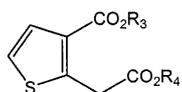
제 1 항에 있어서,

반응이 실온 내지 사용된 용매의 비등점 온도 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

하기 화학식 2a의 화합물:

<화학식 2a>



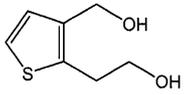
상기 식에서,

R₃와 R₄는 서로 같거나 다른 것으로서 수소 또는 C₁ 내지 C₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이다.

청구항 13.

하기 화학식 2b의 화합물.

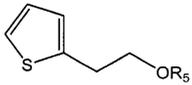
<화학식 2b>



청구항 14.

하기 화학식 2c의 화합물:

<화학식 2c>



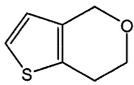
상기 식에서,

R₅은 C₁ 내지 C₄의 저급 알콕시메틸이다.

청구항 15.

하기 화학식 2d의 화합물.

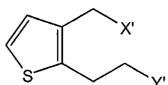
<화학식 2d>



청구항 16.

하기 화학식 2e의 화합물:

<화학식 2e>



X'와 Y'는 서로 같거나 다른 것으로서 클로로, 브로모, 메탄술포닐 또는 p-톨루엔술포닐이다.