

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 487/04

(45) 공고일자 2005년11월03일
(11) 등록번호 10-0525699
(24) 등록일자 2005년10월26일

(21) 출원번호	10-2002-7017475	(65) 공개번호	10-2003-0017556
(22) 출원일자	2002년12월21일	(43) 공개일자	2003년03월03일
번역문 제출일자	2002년12월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB2001/001038	(87) 국제공개번호	WO 2001/98303
국제출원일자	2001년06월07일	국제공개일자	2001년12월27일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 인도, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 엔 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	0015462.5	2000년06월22일	영국(GB)
	0105878.3	2001년03월09일	영국(GB)

(73) 특허권자
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자
분나지,마크,에드워드
영국써티139엔제이켄트샌드위치랩스케이트로드화이자글로벌리써치엔드디벨롭먼트

레베트,필립,찰스

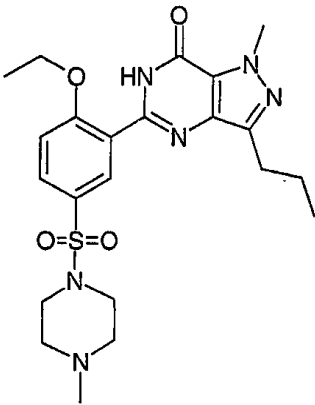
피라졸로피리미디논, 실테나필, 비아그라, 발기부전 치료제, 탈수소화

명세서

기술분야

본 발명은 4-알킬피페라지닐술폰닐페닐- 및 4-알킬피페라지닐술폰닐 피리디닐-디히드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 유도체, 특히 발기부전 치료제인 실테나필 및 그의 유사체의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

실테나필 (5-[2-에톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일술폰닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온)은



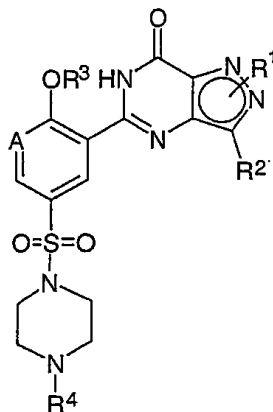
비아그라™의 활성 성분이다. 유럽 특허 출원 EP 463 756호에 처음 개시된 상기 화합물은 특히 남성 발기기능장애의 치료에 특히 유용하다고 밝혀졌다 (국제 특허 출원 WO 94/28902호 참조).

실테나필 제조를 위한 다단계 합성법이 EP 463 756호에 기재되어 있다. 개선된 제조 방법이 후출원 (유럽 특허 출원 EP 812 845호)에 기재되어 있으며, 마지막 단계는 염기성, 중성 또는 산성 조건하의 내부 고리화를 포함한다.

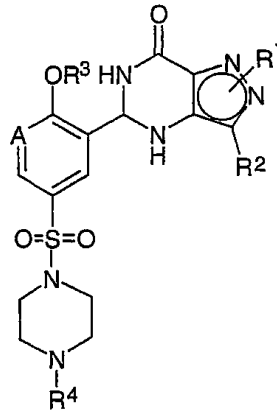
본 발명자들은 본 발명에 이르러 실테나필 및 그의 유사체가 하기 기재된 신규 방법을 통해 제조될 수 있다는 것을 밝혀 내었으며, 이 방법은 상기 언급한 선행 기술 문헌에 기재된 방법을 능가하는 장점을 가진다.

본 발명의 제1면에 따라서, 하기 화학식 II의 화합물을 탈수소화하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 이후 이 방법을 "본 발명의 방법"이라 한다.

화학식 I



화학식 II



상기 식들에서,

A는 CH 또는 N을 나타내고,

R¹은 H, 저급 알킬 (여기서, 알킬기에는 임의로 O가 개재됨), Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, 후자 5개의 기들 모두는 임의로 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹, NR^{10a}R^{10b} 및 SO₂NR^{11a}R^{11b}로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환(되고(되거나) 저급 알킬의 경우 임의로 종료됨)되고,

R² 및 R⁴는 독립적으로 저급 알킬을 나타내고,

R³은 임의로 산소가 개재되는 저급 알킬을 나타내고,

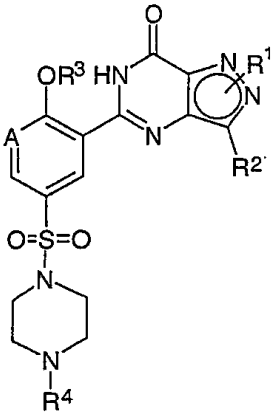
Het은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릭 기를 나타내고,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내고,

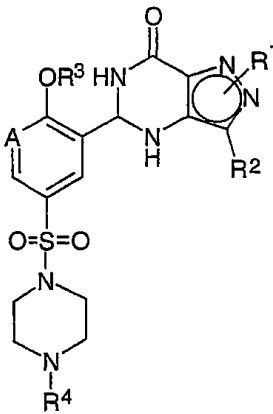
R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타낸다.

본 발명의 제2면에 따라서, 하기 화학식 II의 화합물을 탈수소화하는 것을 포함하는, 실테나필이 아닌 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 이후 이 방법을 "본 발명의 방법"이라 한다.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식들에서,

A는 CH 또는 N을 나타내고,

R¹은 H, 저급 알킬 (여기서, 알킬기에는 임의로 O가 개재됨), Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, 후자 5개의 기들 모두는 임의로 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹, NR^{10a}R^{10b} 및 SO₂NR^{11a}R^{11b}로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환(되고(되거나) 저급 알킬의 경우 임의로 종료됨)되고,

R² 및 R⁴는 독립적으로 저급 알킬을 나타내고,

R³은 임의로 산소가 개재되는 저급 알킬을 나타내고,

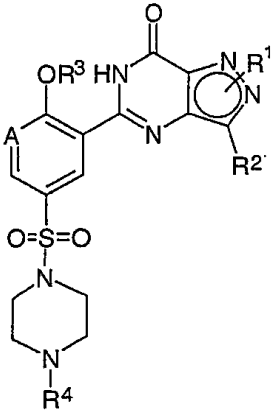
Het은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릭 기를 나타내고,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내고,

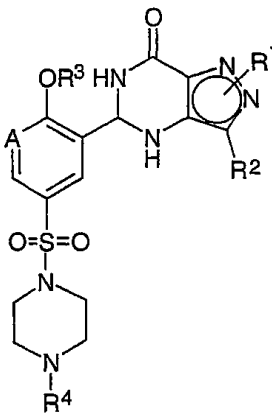
R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타낸다.

본 발명의 제3면에 따라서, 하기 화학식 II의 화합물을 탈수소화하는 것을 포함하는, 실테나필이 아닌 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 이후 이 방법을 "본 발명의 방법"이라 한다.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식들에서,

A는 CH를 나타내고,

R¹은 H, 저급 알킬 (여기서, 알킬기에는 임의로 O가 개재됨), Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, 후자 5개의 기들 모두는 임의로 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹, NR^{10a}R^{10b} 및 SO₂NR^{11a}R^{11b}로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환(되고(되거나) 저급 알킬의 경우 임의로 종료됨)되고,

R² 및 R⁴는 독립적으로 저급 알킬을 나타내고,

R³은 임의로 산소가 개재되는 저급 알킬을 나타내고,

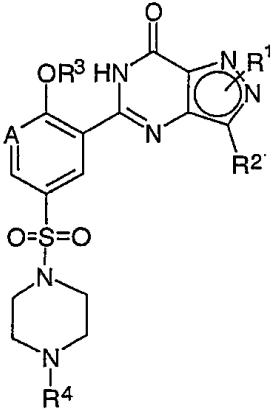
Het은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릭 기를 나타내고,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내고,

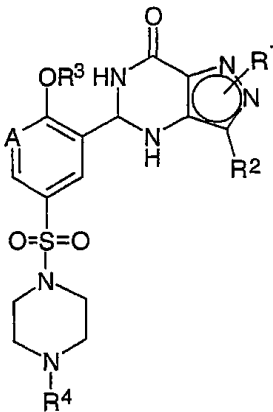
R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타낸다.

본 발명의 제4면에 따라서, 하기 화학식 II의 화합물을 탈수소화하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 이후 이 방법을 "본 발명의 방법"이라 한다.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식들에서,

A는 N을 나타내고,

R¹은 H, 저급 알킬 (여기서, 알킬기에는 임의로 O가 개재됨), Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, 후자 5개의 기들 모두는 임의로 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹, NR^{10a}R^{10b} 및 SO₂NR^{11a}R^{11b}로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환(되고(되거나) 저급 알킬의 경우 임의로 종료됨)되고,

R² 및 R⁴는 독립적으로 저급 알킬을 나타내고,

R³은 임의로 산소가 개재되는 저급 알킬을 나타내고,

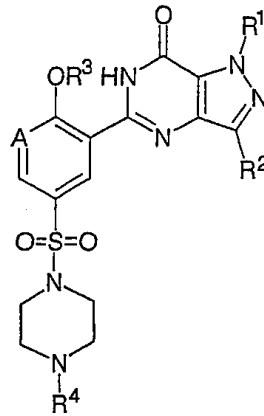
Het은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릭 기를 나타내고,

$R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}$ 및 R^{11b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내고,

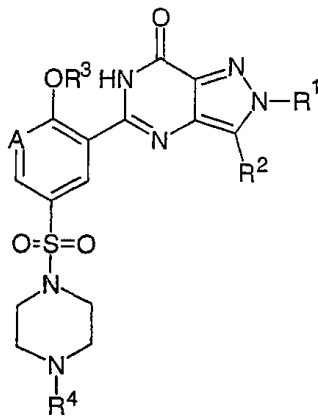
R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타낸다.

화학식 I 및 II의 화합물은 하기 상세하기 기재된 화학식 IA 및 IB 및 IIA 및 IIB로 나타낼 수 있다. 본 발명에 따른 신규 방법은 하기 화학식 IA, IB, IIA 및 IIB의 화합물을 포함한다.

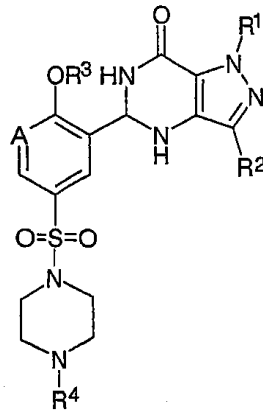
화학식 IA



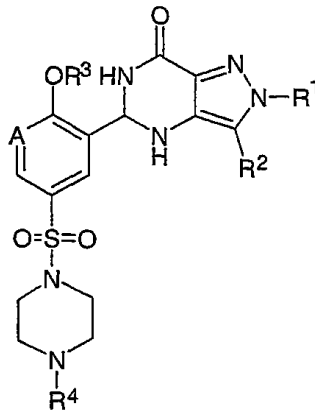
화학식 IB



화학식 IIA



화학식 IIB



본 명세서에서 사용되는 "아릴"이란 용어는 페닐 및 나프틸 등과 같은 6 내지 10원 카르복실릭 방향족 기를 포함한다.

Het 기는 전체 포화, 부분 불포화, 전체 방향족, 부분 방향족 및(또는) 비시클릭 종류일 수 있다. 언급될 수 있는 Het 기에는 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아트리아졸릴, 피리다지닐, 모르폴리닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 이미다조피리디닐, 피페라지닐, 티에닐 및 푸라닐과 같은 기가 포함된다.

임의의 Het 기의 결합점은 (적절하게는) 헤테로원자를 포함하는 고리계의 임의의 원자를 통한 것일 수 있다. Het 기는 또한 N- 또는 S-산화된 형태로 존재할 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 "저급 알킬" (알킬Het 및 알킬아릴 기의 알킬 부분을 포함함)이란 용어는 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 C₁₋₄ 알킬)을 포함한다. 다른 언급이 없는 한, 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화, 시클릭, 아시클릭 또는 부분 시클릭/아시클릭일 수 있고(거나) 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환될 수 있다.

본 명세서에서 정의되는 "할로"란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

화학식 I, IA 및 IB의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있으므로, 광학 및(또는) 부분입체이성질체화를 나타낼 수 있다. 그러므로, 본 발명의 방법은 또한 화학식 I, IA 및 IB의 화합물의 입체이성질체 및 그의 혼합물의 형성에 관한 것이다. 입체이성질체는 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정을 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체는 통상의 기술, 예를 들어 분별 결정 또는 HPLC를 사용하여 화합물들의 라세미 또는 다른 혼합물을 분리함으로써 분리될 수 있다. 별법으로, 목적 광학 이성질체는 광학적으로 활성인 적절한 출발 물질을 라세미화 또는 에피머

화를 일으키지 않는 조건하에, 또는 예를 들어 호모키랄 산과의 유도체화에 이은 통상의 방법 (예를 들어, HPLC, 결정화, 실리카 상 크로마토그래피, 또는 예를 들어 호모키랄 산 염과의 고전적 분해를 통해)에 의한 부분입체이성질체 에스테르의 분리에 의해 제조될 수 있다. 모든 입체이성질체의 형성은 본 발명의 범위내에 포함된다.

바람직한 화학식 I, IA 및 IB의 화합물에는

R^1 이 임의로 산소 원자가 개재되고(거나), 임의로 Het 기 (예컨대, 피리디닐기)에 의해 종료된 C_{1-4} 알킬을 나타내고,

R^2 가 C_{1-4} 알킬을 나타내고,

R^3 이 임의로 산소 원자가 개재된 C_{1-5} 알킬을 나타내고,

R^4 가 C_{1-3} 알킬을 나타내는 화합물이 포함된다.

보다 바람직한 화학식 I, IA 및 IB의 화합물에는

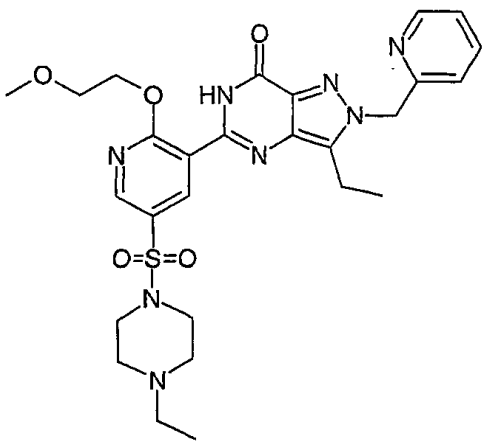
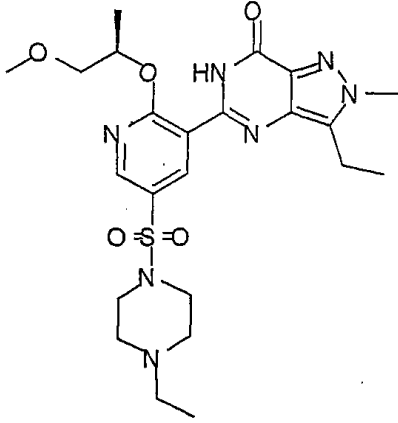
R^1 이 임의로 산소 원자가 개재되거나, 임의로 2-피리디닐 기에 의해 종료된 (예를 들어 2-피리디닐메틸기를 형성함) 직쇄 C_{1-3} 알킬을 나타내고,

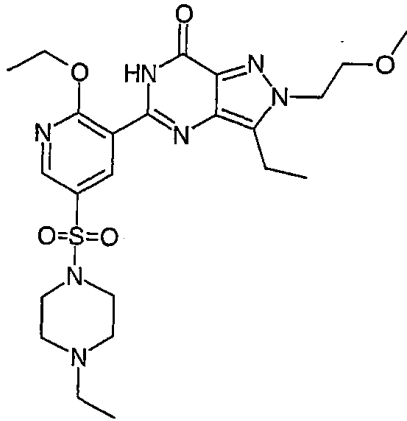
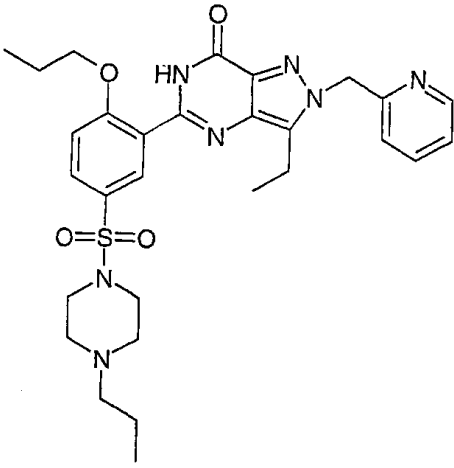
R^2 가 직쇄 C_{2-3} 알킬을 나타내고,

R^3 이 임의로 산소 원자가 개재된 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-4} 알킬을 나타내고,

R^4 가 C_{1-2} 알킬을 나타내는 화합물이 포함된다.

본 발명의 방법으로 형성될 수 있는 특히 바람직한 화합물에는 실테나필 및 하기 4종의 화합물이 포함된다.





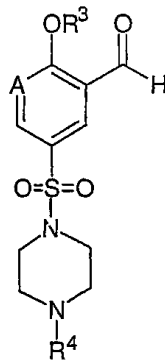
본 발명의 방법은 적합한 탈수소화제 (예를 들어, 바람직하게는 시클로헥센 또는 말레산과 같은 수소 수용체, 및(또는) 트리플루오로아세트산, HCl 또는 H₂SO₄와 같은 산의 존재하의, 탄소상 팔라듐 (예를 들어, 5% Pd/C 또는 10% Pd/C)과 같은 촉매; 2,3,5,6-테트라클로로-1,4-벤조퀴논 또는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논과 같은 높은 산화 포텐셜 퀴논; (대기) 산소; MnO₂; 또는 트리플루오로아세트산 중 트리페닐메탄올)의 존재하에 당업자들에게 공지된 반응 조건에 따라서 수행될 수 있다. 아황산수소 나트륨과 같은 아황산수소 염은 또한 화학식 II (IIA 및 IIB)의 화합물로부터 수소를 제거하는 작용할 수 있다. 바람직한 탈수소화제에는 5% Pd/C 또는 10% Pd/C와 같은 촉매, 바람직하게는 시클로헥센 또는 말레산과 같은 수소 수용체, 및(또는) 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재하의 촉매가 포함된다. 상기 반응은 적절한 유기 용매계에서 수행될 수 있으며, 상기 용매계는 반응물 또는 형성된 생성물과 유의적으로 화학반응하지 않거나, 반응물 또는 형성된 생성물에 유의적으로 입체화학적 변화를 일으키지 않거나, 유의적으로 다른 부반응을 일으키지 않아야 한다. 바람직한 용매계에는 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소가 포함된다.

본 발명의 방법은 실온 이상 (예를 들어, 125 내지 250°C, 바람직하게는 150 내지 230°C, 보다 바람직하게는 175 내지 220°C, 사용되는 용매계에 의존함) 및(또는) 고압 (예를 들어, 13.8 내지 68.9 kPa (2 내지 10 psi), 바람직하게는 27.6 내지 41.4 kPa (4 내지 6 psi), 예컨대 약 34.5 kPa (5 psi))에서 및(또는) 임의로 불활성 대기에서 (즉, 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체의 존재하에) 수행될 수 있다.

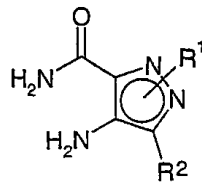
적절한 반응 시간 및 반응 온도는 사용되는 용매계 뿐만 아니라 형성되는 화합물에 의존하나, 통상 당업자들에게 의해 결정될 수 있다.

본 발명자들은 상기 정의된 화학식 II (및 IIA 및 IIB)의 화합물이 유리하게는 하기 화학식 III의 알데히드 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다는 것을 본 발명에 이르러 밝혀내었다.

화학식 III



화학식 IV



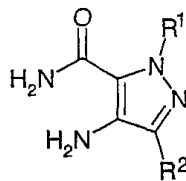
상기 식들에서,

A, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 정의된 바와 같다.

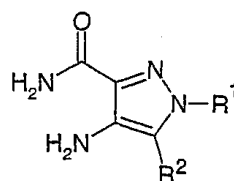
이러한 축합/고리화 반응은 실온 이상 (예를 들어, 사용되는 용매의 약 환류 온도)에서 적합한 용매 (예를 들어, 방향족 탄화수소, 예컨대 톨루엔 또는 크실렌; 클로로벤젠; 또는 디페닐에테르)의 존재하에 수행될 수 있다. 상기 반응은 또한 사용되는 적절한 용매의 환류 온도보다 더 높은 온도에서 가압하에 수행될 수 있다.

화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVA 및 IVB로 나타낼 수 있다.

화학식 IVA

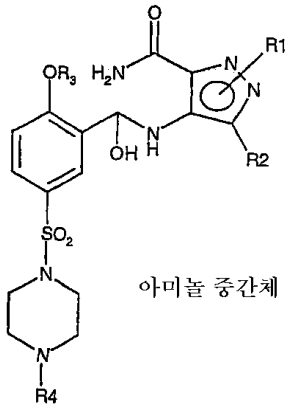
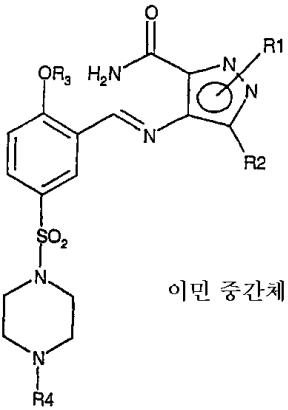


화학식 IVB



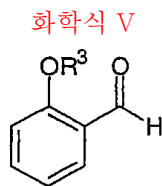
유리하게는, 본 발명자들은 상기 정의된 화학식 I (및 IA 및 IB)의 화합물이 화학식 III의 화합물을 적절한 반응 용기를 사용하여 고온에서 가압하여 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 "원팟(one pot)" 공정으로 화학식 III의 상응하는 화합물로부터 직접 형성될 수 있다는 것을 밝혀내었다. 상기 반응에 따라서, 탈수소화제(들)를 반응 용기에 첨가하여 동일 반응계에서 상기 기재된 바와 유사한 조건하에 형성된 화학식 IIA 또는 IIB의 중간체 화합물에 대하여 탈수소화 반응을 수행할 수 있다.

특정 이론에 한정되는 것을 원하지 않으나, 화합물 III과 화합물 IV 사이의 반응은 하기 화학식의 이민 중간체 또는 하기 화학식의 아미놀 중간체를 통해 진행되어 상기 정의된 화학식 II의 화합물을 형성한다고 생각된다.



화학식 III의 화합물은 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어,

(a) A가 CH를 나타내는 화학식 III의 화합물은 본 명세서에서 참고문헌으로 채택된 독일 특허 출원 DE 24 44 720호에 기재된 기술과 유사한 방법으로 용이하게 입수가 가능한 하기 화학식 V의 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

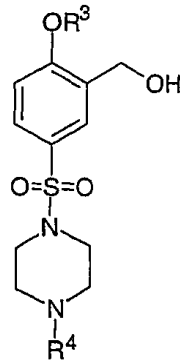


상기 식에서,

R³은 상기 정의된 바와 같다.

(b) 별법으로, A가 CH를 나타내는 화학식 III의 화합물은 적합한 산화제 (예를 들어, MnO_2 ; 4-메틸모르폴린 N-옥시드와 조합된 테트라-n-프로필암모늄 퍼루테네이트 (촉매); 또는 디메틸술폭시드 및 트리에틸아민과 조합된 옥살릴 클로라이드) 및 적절한 유기 용매 (예를 들어, 아세톤, 디클로로메탄, 방향족 탄화수소 (예를 들어, 톨루엔 또는 크실렌), 클로로벤젠; 또는 지방족 탄화수소 (예를 들어, 펜탄, 헥산 또는 석유 에테르))의 존재하에 하기 화학식 VI의 화합물을 산화시켜 제조될 수 있다.

화학식 VI

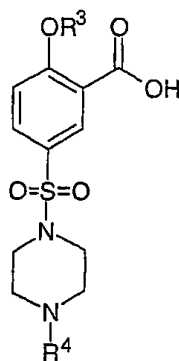


상기 식에서,

R^3 및 R^4 는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VII의 상응하는 카르복실산을 당업자들에게 공지된 조건(예를 들어, $LiAlH_4$; 보란; $NaBH_4$, 요오드로 활성화된 후 첨가됨; 디이소부틸알루미늄 히드ريد; 또는 산 활성화제 (예를 들어, 카르보닐디이미다졸, 티오닐 클로라이드 또는 메틸 클로로포르메이트)와 조합된 $NaBH_4$ 를 사용함)하에 환원시켜 직접 제조될 수 있다. 화학식 VII의 화합물은 유럽 특허 출원 EP 812 845호에 기재된 방법에 따라서 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다.

화학식 VII

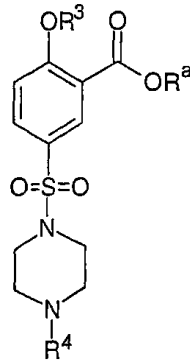


상기 식에서,

R^3 및 R^4 는 상기 정의된 바와 같다.

그러나, 화학식 VI의 화합물을 보다 편리하게 제조하기 위하여, 본 발명자들은 화학식 VII의 화합물은 먼저 표준 조건하에 에스테르화하여 하기 화학식 VIIIA의 화합물을 형성한 후, 이 에스테르를 당업자들에게 공지된 기술(예를 들어, 촉매적 수소화 또는 보다 바람직하게는 화학적 환원)을 사용하여 환원시키는 것을 선호한다.

화학식 VIII A



상기 식에서,

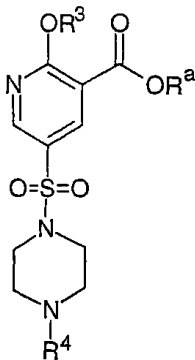
R^a는 저급 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬, 예컨대 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₄ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸 또는 n- 또는 i-프로필))을 나타내고,

R³ 및 R⁴는 상기 정의된 바와 같다.

적절한 화학적 환원제에는 예를 들어 Red-Al(등록상표), DIBAL-H 또는 LiAlH₄가 포함된다. 환원제가 예를 들어 Red-Al(등록상표)인 경우, 상기 환원은 적합한 유기 용매 (예를 들어, 방향족 탄화수소 (예를 들어, 톨루엔 또는 크실렌), 클로로벤젠, 지방족 탄화수소 (예를 들어, 펜탄, 헥산 또는 석유 에테르), THF, 디이소프로필 에테르 또는 디클로로메탄)의 존재하에 불활성 기체 (예를 들어 질소 또는 아르곤)의 양압하에 예를 들어 약 실온에서 수행될 수 있다.

(c) A가 N을 나타내는 화학식 III의 화합물은 적합한 환원제, 예를 들어 Red-Al(등록상표) 또는 DIBAL-H의 존재하에 하기 화학식 VIII B의 상응하는 화합물을 환원시켜 제조될 수 있다.

화학식 VIII B



상기 식에서,

R^a, R³ 및 R⁴는 상기 정의된 바와 같다.

환원제가 DIBAL-H인 경우, 상기 환원은 예를 들어 저온(예를 들어, -78°C)에서 적절한 용매(예를 들어, 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔 또는 크실렌), 클로로벤젠, 지방족 탄화수소(예를 들어, 펜탄, 헥산 또는 석유 에테르), THF, 디소프로필 에테르 또는 디클로로메탄)의 존재하에 수행될 수 있다.

화학식 III의 바람직한 화합물에는 A가 N을 나타내는 화합물이 포함된다.

화학식 VIII B의 화합물은 본 명세서의 제조 부분에 상세하게 기재된 방법에 따라서 그리고 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 VIII B의 화합물은 본 명세서에서 참고문헌으로 채택된 WO 99/54333호에 기재된 방법(특히, 이 문헌의 제조에 18 및 19에 기재된 방법)에 따라서 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다.

화학식 IV 및 V의 화합물 및 그의 유도체가 시판되지 않거나 이후 기재되지 않은 경우에는 통상의 합성 방법에 의해, 또는 본 명세서에 기재한 방법과 유사하게 표준 기술에 따라서 쉽게 입수가 가능한 출발 물질로부터 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 얻을 수 있다.

화합물들은 공지된 기술을 사용하여 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.

상기 정의된 화합물에서 아릴(예를 들어 페닐) 및(적절하다면) 헤테로시클릭 상의 치환기는 당업자들에게 공지된 기술을 사용하여 다른 치환기로 전환될 수 있다. 예를 들어, 아미노는 아미도로 전환될 수 있으며, 아미도는 아미노로 가수분해될 수 있고, 히드록시는 알콕시로 전환될 수 있으며, 알콕시는 히드록시 등으로 가수분해될 수 있다.

당업자들은 상기 기재한 방법에서 중간체 화합물의 관능기가 보호기에 의해 보호될 수 있거나 보호될 필요가 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다.

예로서, 보호되는 것이 바람직한 관능기에는 히드록시, 아미노 및 카르복실산이 포함된다. 히드록시를 위한 적합한 보호기에는 트리알킬실릴 및 디알킬알킬실릴(예를 들어 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 및 알킬카르보닐(예를 들어 메틸- 및 에틸카르보닐)이 포함된다. 아미노를 위한 적합한 보호기에는 벤질, tert-부틸옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐이 포함된다. 카르복실산을 위한 적합한 보호기에는 C_{1-6} 알킬, 알릴 또는 벤질 에스테르가 포함된다.

관능기의 보호 및 탈보호는 상기 기재한 임의의 반응 단계 전에 또는 후에 수행될 수 있다.

보호기는 당업자들에게 공지된 기술에 따라서 그리고 하기 기재된 바와 같이 제거될 수 있다.

보호기의 용도는 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", edited by JWF McOmie, Plenum Press (1973)] 및 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, TW Greene & PGM Wutz, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

당업자들은 화학식 II, IIA 또는 IIB의 화합물을 다른 방법으로 그리고 몇몇의 경우에는 보다 편리한 방법으로 얻기 위하여 본 명세서에서 언급한 각각의 공정 단계는 다른 순서로 수행될 수 있고(거나) 각각의 반응은 전체 경로 중 다른 단계에서 수행될 수 있다(즉, 치환기가 첨가될 수 있고(거나) 특정 반응과 연관된 다른 중간체가 화학적으로 변형될 수 있음)는 것을 이해할 것이다. 이는 특히 특정 기질에 존재하는 다른 관능기의 성질, 주요 중간체의 이용률 및 채택된(임의의) 보호기 전략과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 명백하게는, 연관된 화학의 종류는 상기 합성 단계에서 사용되는 시약의 선택, 사용되는 보호기의 필요성 및 종류, 및 합성을 달성하기 위한 순서에 영향을 미칠 것이다.

본 명세서에서 기재한 방법에 사용되는 특정 중간체는 신규하다. 또한, 본 발명에 따라서 상기 정의된 화학식 IIA, IIB, III, VI 및 VIIIA의 화합물이 제공된다.

본 발명의 방법은 시판되는 출발 물질로부터 주요 중간체 및 최종 생성물의 수율 면에서 부수적 손실 없이 선행 기술에 기재된 방법보다 적은 단계로 실행될 수 있는 장점을 가질 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 종래의 원광 공정으로 상기 기재된 용이하게 입수가 가능한 중간체(즉, 화학식 III의 화합물)로부터 직접 실행될 수 있다는 장점을 가진다.

또한, 본 발명의 방법은 선행 기술에 기재된 방법으로 제조되는 것보다 적은 시간으로 보다 편리하고 저가로 실행될 및 그의 유사체를 제조할 수 있다는 장점을 가질 수 있다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되나, 이에 제한되지 않는다.

모든 ^1H NMR 스펙트럼은 배리언 유니티(Varian Unity) 300 MHz 기기를 사용하여 기록하였다.

실시예 A

1-(4-에톡시-3-포르밀페닐술포닐)-4-메틸피페라진

(a) 에틸 2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)벤조에이트

에탄올 (160 ml) 중 2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)벤조산 (16.4 g, 0.05 mol, EP 812 845호 참조)의 현탁액에 진한 염산 (12.5 ml, 0.15 mol)을 첨가하고, 용액을 교반하였다. 용액을 25 시간 동안 환류 온도로 가열한 후, 냉각시켰다. 진공하에 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 이를 냉각시켜 결정을 얻었다. 이를 여과에 의해 수집하여 조 생성물 13.7 g을 얻었으며, 이를 아세토니트릴 중에서 재결정화에 의해 정제하여 생성물 8.1 g을 미세 백색 결정으로서 얻었다 (45.5%).

mp 182-183°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (3H, t), 1.51 (3H, t), 2.80 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.19 (2H, q), 4.38 (2H, q), 7.08 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.17 (1H, s)

m/z 실측치 357 [$\text{M}+\text{H}^+$] 100%, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SO}_5$ 이론치 357

(b) 1-(4-에톡시-3-히드록시메틸페닐술포닐)-4-메틸피페라진

톨루엔 (40 ml) 중 에틸 2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)벤조에이트 (2.0 g, 0.006 mol, 상기 단계 (a)로부터)의 용액을 제조하였다. 양압의 질소하에 Red-Al(등록상표) (4.3 ml, 0.01 mol)을 적하할때기로 옮기고, 30 분 동안 적가하였다. 반응물을 물/THF로 켄칭한 후, NaOH로 세척하였다. DCM을 첨가하고 상을 분리하였다. DCM을 진공하에 제거하여 조 생성물을 얻었으며, 이를 톨루엔으로부터 재결정화하여 부표제 화합물을 황색 결정으로서 얻었다 (40.5 g, 92%).

mp 120°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (3H, t), 2.23 (3H, s), 2.49 (4H, m), 3.02 (4H, m), 4.12 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.72 (1H, s)

m/z 실측치 315 [$\text{M}+\text{H}^+$] 100%, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 이론치 315

(c) 1-(4-에톡시-3-포르밀페닐술포닐)-4-메틸피페라진

MnO_2 (100 g, 1.15 mol)을 플라스크에 넣은 후, 1-(4-에톡시-3-히드록시메틸페닐술포닐)-4-메틸피페라진 (15 g, 0.05 mol, 상기 단계 (b)로부터)을 넣었다. 이를 아세톤 (150 ml)으로 세척하고, 현탁액을 3 시간 동안 교반하였다. MnO_2 를 셀라이트(등록상표)로 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 얻은 황색 오일을 얻었다. 이를 톨루엔으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 얻은 녹색 고체로서 얻었다 (7.4 g, 47%).

mp 107-108°C

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.47 (4H, m), 3.02 (4H, m),
4.26 (2H, q), 7.12 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, s), 10.47 (1H, s) m/z

실측치 313 [M+H⁺] 100%, C₁₄H₂₁N₂O₄S 이론치 313

또한 표제 화합물을 DE 24 44 720호에 기재된 방법과 유사하게 제조하였다.

실시에 1

5-[2-에톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일술폰)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (실테나필)

1-(4-에톡시-3-포르밀페닐술폰)-4-메틸피페라진 (4.0 g, 0.013 mol, DE 24 44 720호에 기재된 방법과 유사하게 제조함) 및 4-아미노-1-메틸-3-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (EP 0463756호의 실시예 37) (2.6 g, 0.014 mol)를 함유하는 크실렌 (60 ml) 용액을 46 시간 동안 200°C 및 34.5 kPa (5 psi)에서 처리하였다. 반응물을 냉각시키고, 촉매 (10% Pd/C, 3.1 g, 50 중량/중량%)를 첨가하였다. 반응물을 200°C에서 34.5 kPa (5 psi)의 압력하에 추가 12 시간 동안 가열하였다. 촉매를 여과에 의해 회수하고, 유기 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물 4.2 g을 얻었으며, 이를 메틸 에틸 케톤 (MEK)에서 연마하여 정제하였다. 표제 화합물 3.3 g (53%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

mp 184-185°C

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (3H, t), 1.62 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.27 (3H, s),
2.47 (4H, m), 2.94 (2H, t), 3.09 (4H, m), 4.25 (3H, s), 4.27 (2H, q), 7.17
(1H, d), 7.80 (1H, d), 8.68 (1H, s)

m/z 실측치 475 [M+H⁺] 100%, C₂₂H₃₁N₆O₄S 이론치 475

본 발명의 보다 바람직한 면에 따라서, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 실테나필의 제조 방법, 특히 실시예 1에 따라서 1-(4-에톡시-3-포르밀페닐술폰)-4-메틸피페라진 및 4-아미노-1-메틸-3-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 승온 및 승압하에, 임의로 적절한 용매에서 반응시킴으로써 제조하는 방법이 제공된다. 바람직한 면에서, 상기 반응을 200°C 및 34.5 kPa (5 psi)에서 약 46 시간 이하의 시간 동안 수행한다. 보다 바람직한 면에서, 반응 혼합물을 승온 및 승압 조건하에 적합한 촉매로 추가로 처리한다. 보다 더 바람직한 면에서, 이러한 추가 처리는 10% Pd/C를 첨가하고, 200°C에서 34.5 kPa (5 psi)의 압력하에 추가로 약 12 시간 이하의 시간 동안 크실렌에서 가열하는 것을 포함한다.

실시에 2

4-{6-에톡시-5-[3-에틸-6,7-디히드로-7-옥소-2-(2-피리딜메틸)-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리디닐술폰}-1-에틸피페라진

(a) 1-(6-에톡시-5-포르밀-3-피리딜술폰)-4-에틸피페라진

DIBAL-H (14.8 ml)를 톨루엔 (100 ml) 중 에틸 2-에톡시-5-(4-에틸-1-피페라지닐술폰)니코티네이트 (5.0 g, 13.5 mmol; WO 99/54333호에 기재된 바와 같이 제조함)의 용액에 -78°C에서 질소하에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 유지시킨 후, 물 (20 ml)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 후, 물 (200 ml) 및 에틸 아세테이트 (200 ml)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성상을 재추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 진공하에 농축시켜 생성물을 갈색 오일로서 얻었다 (1.64 g, 36%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.47 (3H, t), 2.52 (4H, m), 3.06 (4H, m),
4.09 (2H, m), 4.59 (2H, m), 8.35 (1H, d), 8.70 (1H, d), 10.35 (1H, s)

(b) 4-{6-에톡시-5-[3-에틸-4,5,6,7-테트라히드로-7-옥소-2-(2-피리딜메틸)-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리디닐술포닐}-1-에틸피페라진

톨루엔 (10 ml) 중 1-(6-에톡시-5-포르밀-3-피리디닐술포닐)-4-에틸피페라진 (1.1 g, 4.9 mmol, 상기 단계 (a)로부터) 및 4-아미노-5-에틸-1-(2-피리딜메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (1.2 g, 4.9 mmol)의 용액을 4 시간 동안 환류 온도로 가열하고, 용액을 진공하에 농축시켰다. 얻어진 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 얻은 갈색 고체 (1.4 g, 52%)를 얻었다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.02 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.40 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.78 (2H, m), 3.09 (4H, m), 4.55 (2H, m), 5.40 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.65 (2H, m), 8.56 (3H, m), 9.25 (1H, s).

(c) 4-{6-에톡시-5-[3-에틸-6,7-디히드로-7-옥소-2-(2-피리딜메틸)-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리디닐술포닐}-1-에틸피페라진

톨루엔 (1 ml) 중 4-{6-에톡시-5-[3-에틸-4,5,6,7-테트라히드로-7-옥소-2-(2-피리딜메틸)-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리디닐술포닐}-1-에틸피페라진 (50 mg, 0.09 mmol, 상기 단계 (b)로부터)의 용액에 10% Pd/C (25 mg, 50 중량/중량%) 및 트리플루오로아세트산 (14 μl)을 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 34.5 kPa (5 psi)에서 6 시간 동안 200°C로 가열하였다. 얻어진 혼합물을 여과하고 진공하에 얻은 황색 오일로 농축시켰다. 이를 DCM (5 ml)에 용해시키고, NaHCO₃ (2 ml)으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축시켜 갈색 오일 (42 mg, 84%)을 생성물로서 얻었다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.02 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.75, (2H, q), 5.69 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.63 (1H, d), 9.02 (1H, d).

제조예 1

2-에틸-2-에톡시-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)피리디노에이트 (화합물 VIII B)

(1a) 2-히드록시-5-술포니코틴산

2-히드록시니코틴산 (27 kg, 194.2 mol)을 50°C에서 1 시간 동안 30% 올레움 (58.1 kg)에 조금씩 첨가하였다. 이는 82°C로의 발열반응을 일으켰다. 반응 혼합물을 140°C로 더 가열하였다. 12 시간 동안 이 온도를 유지한 후, 반응 내용물을 15°C로 냉각시키고 여과하였다. 그 후, 필터 케이크를 아세톤 (33 kg)으로 실온에서 재슬러리화하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (35.3 kg, 83%)을 백색 고체로서 얻었다. 분해 온도 273°C.

δ (DMSO-d₆): 7.93 (1H, d), 8.42

(1H, d). m/z (실측치 : 220 [M+H]⁺, 100%. C₆H₆NO₆S 이론치 220.17).

(1b) 에틸 2-히드록시-5-술포니코티노에이트

2-히드록시-5-술포니코틴산 (500 g, 2.28 mol)을 교반하면서 에탄올 (2.5 l)에 용해시키고, 80°C로 가열하였다. 30 분 후, 용매 0.5 l를 증류한 다음, 신선한 에탄올 (0.5 l)로 대체하고, 80°C로 재가열하였다. 추가 60 분 후, 용매 1.0 l를 증류한 다음, 신선한 에탄올 (1.0 l)로 대체하고, 80°C로 재가열하였다. 추가 60 분 후, 용매 1.0 l를 증류한 다음, 반응물을 22°C로 냉각시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 에탄올 (0.5 l)로 세척하고, 50°C에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (416 g, 74%)을 백색 고체로서 얻었다. 분해 온도 237°C.

δ (DMSO_{d6}): 1.25 (3H, t), 4.19 (2H, q), 7.66

(1H, d), 8.13 (1H, d). m/z (실측치: 248 [M+H]⁺, 100%. C₈H₁₀NO₆S 이론치 248.22).

(1c) 에틸 2-클로로-5-클로로술포니코티노에이트

에틸 2-히드록시-5-술포니코티노에이트 (24.7 g, 0.1 mol)를 교반하면서 티오닐 클로라이드 (238 g, 2.0 mol) 및 디메틸포름아미드 (1.0 ml)에 슬러리화하였다. 그 후, 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 벌크 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하면서, 잔류 티오닐 클로라이드를 톨루엔 공비증류로 제거하여 조 표제 화합물 (30.7 g, 108%)을 황색 오일로서 얻었다. δ (CDCl₃): 1.46 (3H, t), 4.50 (2H, q), 8.72 (1H, d), 9.09 (1H, d). 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

(1d) 에틸 2-클로로-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)니코티노에이트

조 에틸 2-클로로-5-클로로술포니코티노에이트 (30.7 g, 0.1 mol을 나타냄)를 교반하면서 에틸 아세테이트 (150 ml)에 용해시킨 다음 냉각시켰다. 여기에 에틸 아세테이트 (50 ml) 중 N-에틸피페라진 (11.4 g, 0.1 mol) 및 트리에틸아민 (22.5 g, 0.22 mol)의 용액을 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하면서 30 분에 걸쳐 주의깊게 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 반응물을 22°C로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 남은 여액을 진공하에 농축시켜 조 표제 화합물 (37.1 g, 103%)을 조 황색 검으로서 얻었다.

δ

(CDCl₃): 1.10 (3H, t), 1.42 (3H, m), 2.50 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.19 (4H, m), 4.43 (2H, q), 8.40 (1H, d), 8.80 (1H, d). m/z (실측치: 362 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₁ClN₃O₄S 이론치 362.85).

(1e) 에틸 2-에톡시-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)니코티노에이트

에탄올 (180 ml) 중 에틸 2-클로로-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)니코티노에이트 (36.1 g, 0.1 mol)의 용액을 교반하면서 10°C로 냉각시켰다. 나트륨 에톡사이드 (10.2 g, 0.15 mol)를 온도를 20°C 미만으로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물 (180 ml)을 여액에 첨가하였다. 그 다음, 여액을 1 시간 동안 40°C로 가열하였다. 그 후, 에탄올 (180 ml)을 주변 압력에서 증류시키고, 남은 수용액을 주변 온도로 냉각시켰다. 그 다음, 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 50°C에서 건조시켜 표제 화합물 (12.6 g, 34%)을 밝은 갈색 고체로서 얻었다.

M.p. 66-68°C. δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.52 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 2.57 (2H, q), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, d). m/z (실측치: 372 [M+H]⁺, 100%. C₁₆H₂₆N₃O₅S 이론치 372.46).

(1f) 2-에톡시-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)니코틴산

에틸 2-에톡시-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)니코티노에이트 (10.2 g, 0.0275 mol)를 톨루엔 (50 ml)에 용해시키고, 여기에 물 (20 ml) 중 수산화나트륨 (1.1 g, 0.0275 mol)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 2상 혼합물을 주변 온도에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 수성상을 분리하고, 진한 염산을 첨가하여 pH를 5.6로 조절하였다. 침전된 생성물을 15 분 동안 냉각하면서 슬러리화하고, 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 50°C에서 건조시켜 표제 화합물 (4.1 g, 43%)을 희백색 고체로서 얻었다.

Mpt 206-

207°C. δ (CDCl₃): 1.25 (3H, t), 1.39 (3H, t), (2H, q), 3.03 (4H, m), 3.25 (4H, m), 4.50 (2H, q), 8.25 (1H, d), 8.56 (1H, d). m/z (실측치 :344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₂N₃O₅S 이론치 344.38).

이 단계는 간단한 가수분해이고, 수율 43%는 최적이지 않다. 동일한 가수분해가 PCT/IB99/00519 (본 명세서에서 참고 문헌으로 채택됨)의 제조예 23에서 수행되었으며, 보다 최적의 수율 88%를 가수분해에 대하여 얻었다.

제조예 2

2-에톡시-5-(4-에틸-1-피페라지닐술포닐)니코틴산 (에틸 2-히드록시-5-술포니코티노에이트로부터 톨루엔에서 단축 제조됨)

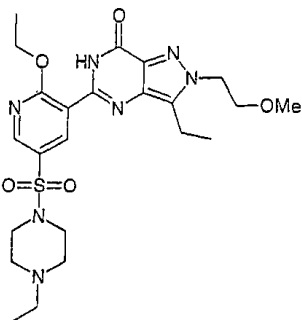
에틸 2-히드록시-5-술포니코티노에이트 (441.5 g, 1.79 mol)를 톨루엔 (1.77 l) 및 티오닐 클로라이드 (1.06 kg, 8.93 mol)에 용해시킨 후, 디메틸포름아미드 (71.3 ml)를 첨가하였다. 그 다음, 교반한 현탁액을 3 시간 동안 환류 온도로 가열하여 황색 용액을 얻었다. 그 후, 티오닐 클로라이드 (2.87 l)를 톨루엔 (2.15 l)으로 연속적으로 교체하면서 증류시켰다. 그 다음, 열은 황색 용액을 10°C로 냉각시키고, 톨루엔 (700 ml) 중 N-에틸피페라진 (198.9 g, 1.66 mol) 및 트리에틸아민 (392.2 g, 3.88 mol)의 교반한 용액을 반응 혼합물을 10°C 미만으로 유지하면서 90 분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반한 후, 물 (2 x 700 ml) 및 염수 (2 x 350 ml)로 세척하였다. 톨루엔 상을 공비증류로 1750 ml를 증발시켜 건조시키고, 건조 톨루엔 (1750 ml)으로 연속적으로 교체하였다. 남은 갈색 용액을 10°C로 냉각시키고, 나트륨 에톡사이드 (178.0 g, 2.62 mol)를 온도를 10°C 미만으로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 그 후, 반응물을 10°C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 주변 온도로 가온하고, 18 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물 (1.5 l)에 용해시킨 수산화나트륨 (34.9 g, *mol)을 톨루엔 혼합물에 첨가하고, 2상 혼합물을 18 시간 동안 40°C에서 격렬하게 교반하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 수성상을 분리하였다. 여기에 진한 염산을 첨가하여 pH를 3으로 하고, 밝은 갈색 고체를 침전시키고, 이를 2 시간 동안 빙냉하여 과립화하였다. 침전물을 여과하고, 물 (300 ml)로 세척하고, 진공하에 50°C에서 건조시켜 표제 화합물 (338.4 g, 57.4%)을 회백색 고체로서 얻었다. Mpt 206-207°C.

δ (CDCl₃): 1.25 (3H, t), 1.39 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.03 (4H, m), 3.25 (4H, m), 4.50 (2H, q), 8.25 (1H, d), 8.56 (1H, d). m/z (실측치:344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₂N₃O₅S 이론치 344.38).

제조예 3 및 4는 두가지 추가 화합물을 제조할 수 있는 다른 경로를 제공한다.

제조예 3

2-(메톡시에틸)-5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로 [4,3-d]피리미딘-7-온



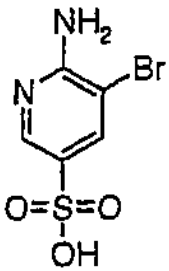
에탄올 (10 ml) 중 하기 단계 i)로부터의 생성물 (0.75 mmol), 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (298 mg, 1.50 mmol) 및 에틸 아세테이트 (73 μ l, 0.75 mmol)의 혼합물을 120°C에서 12 시간 동안 밀봉 용기에서 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 수용액에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄:메탄올 (98:2)을 사용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 164 mg을 얻었다.

실측치 : C, 53.18; H, 6.48; N, 18.14;

C₂₃H₃₃N₇O₅S; 0.20C₂H₅CO₂CH₃ 이론치 C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%; δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.61 (1H, s); LRMS : m/z 520 (M+1)⁺; mp 161-162°C.

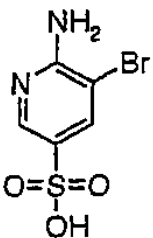
실시에 1을 위한 출발 물질의 제조

a) 피리딘-2-아미노-5-술폰산



2-아미노피리딘 (80 g, 0.85 mol)을 30 분에 걸쳐서 올레움 (320 g)에 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 140°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 냉각시키면서 반응물을 얼음 (200 g)에 쏟아붓고, 혼합물을 추가 2 시간 동안 빙/염 조에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 빙수 (200 ml) 및 저온 IMS (200 ml)로 세척하고, 흡입하에 건조시켜 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (111.3 g). LRMS: m/z 175 (M+1)⁺.

b) 피리딘-2-아미노-3-브로모-5-술폰산

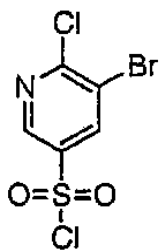


브롬 (99 g, 0.62 mol)을 물 (600 ml) 중 단계 a)로부터의 생성물 (108 g, 0.62 mol)의 고온 용액에 1 시간에 걸쳐 적가하여 정적 환류를 유지시켰다. 첨가를 종료한 후, 반응물을 냉각시키고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 흡입하에 건조시켜 표제 화합물 53.4 g을 얻었다.

δ (DMSO-d₆,

300MHz): 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s); LRMS : m/z 253 (M)⁺.

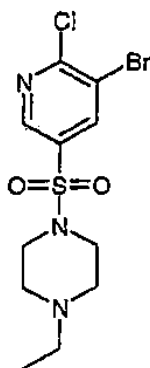
c) 피리딘-3-브로모-2-클로로-5-술포닐 클로라이드



물 (30 ml) 중 아질산나트륨 (7.6 g, 110.0 mmol)의 용액을 수성 염산 (115 ml, 20%) 중 단계 b)로부터의 생성물 (25.3 g, 100.0 mmol)의 빙냉 용액에 적가하여 온도를 6℃ 미만으로 유지하였다. 반응물을 30 분 동안 0℃에서 그리고 추가 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 진공하에 70℃에서 72 시간 동안 건조시켰다. 이 고체, 오염화인 (30.0 g, 144 mmol) 및 옥시염화인 (1 ml, 10.8 mmol)의 혼합물을 125℃에서 3 시간 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 얼음 (100 g)에 쏟아붓고, 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (26.58 g).

δ (CDCl₃, 300MHz) : 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s).

d) 3-브로모-2-클로로-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘

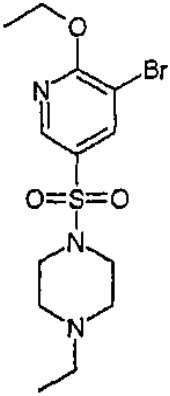


디클로로메탄 (150 ml) 중 1-에틸피페라진 (11.3 ml, 89.0 mmol) 및 트리에틸아민 (12.5 ml, 89.0 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (150 ml) 중 단계 c)로부터의 생성물 (23.0 g, 79.0 mmol)의 빙냉 용액에 적가하고, 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류 갈색 오일을 디클로로메탄:메탄올 (99:1 내지 97:3)의 용리 비율기를 사용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 얻었다 (14.5 g).

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.05 (3H, t),

2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.12 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

e) 3-브로모-2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘

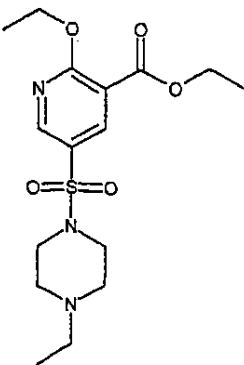


에탄올 (100 ml) 중 단계 d)로부터의 생성물 (6.60 g, 17.9 mmol) 및 나트륨 에톡시드 (6.09 g, 89.55 mmol)의 혼합물을 환류하에 18 시간 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 물 (100 ml)과 에틸 아세테이트 (100 ml)에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (2 x 100 ml)로 추출하고, 합한 유기 용액을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (6.41 g).

실측치 : C, 41.27; H, 5.33; N, 11.11. C₁₃H₂₀BrN₃O₃S 이론치

C, 41.35; H, 5.28; N, 10.99%; δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.06 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s); LRMS : m/z 378, 380 (M+1)⁺.

f) 피리딘 2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-3-카르복실산 에틸 에스테르

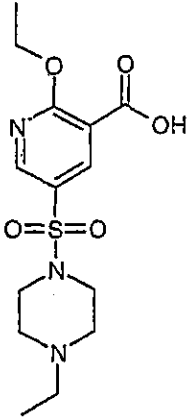


에탄올 (60 ml) 중 단계 e)로부터의 생성물 (6.40 g, 16.92 mmol), 트리에틸아민 (12 ml, 86.1 mmol) 및 팔라듐(0) 트리쓰(트리페닐포스핀)의 혼합물을 100°C 및 200 psi에서 일산화탄소 분위기하에 18 시간 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄:메탄올 (100:0 내지 97:3)의 용리 기울기를 사용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다 (6.2 g).

δ (CDCl₃,

300MHz) : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.55 (2H, q), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, s); LRMS : m/z 372 (M+1)⁺.

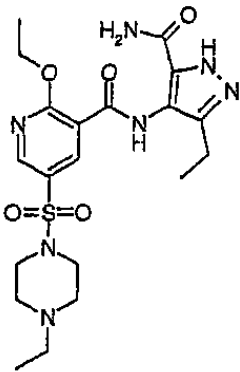
g) 피리딘 2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-3-카르복실산



에탄올 (25 ml) 중 단계 f)로부터의 생성물 (4.96 g, 13.35 mmol) 및 수산화나트륨 수용액 (25 ml, 2N, 50.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 부피를 반으로 줄이고, 에테르로 세척하고, 4N 염산을 사용하여 pH 5로 산성화하였다. 수용액을 디클로로메탄 (3 x 30 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로서 얻었다 (4.02 g).

δ (DMSO-d₆, 300MHz) : 1.18 (3H, t), 1.37 (3H, t), 3.08 (2H, q), 3.17-3.35 (8H, m), 4.52 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.70 (1H, s).

h) 4-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일카르복스아미도]-1H-3-에틸피라졸-5-카르복스아미드

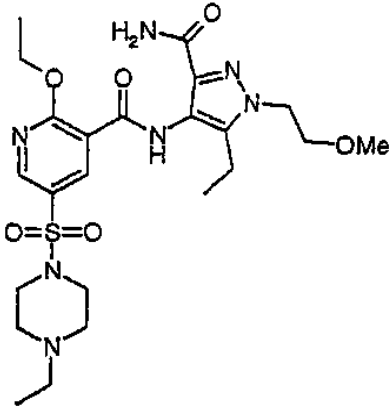


N,N-디메틸포름아미드 (60 ml) 중 4-아미노-3-에틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (WO 9849166호, 제조예 8)(9.2 g, 59.8 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (240 ml) 중 단계 g)로부터의 생성물 (21.7 g, 62.9 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (10.1 g, 66.0 mmol) 및 트리에틸아민 (13.15 ml, 94.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (13.26 g, 69.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄을 감압하에 제거하고, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (400 ml)에 쏟아붓고, 이 혼합물을 중탄산나트륨 수용액 (400 ml)으로 세척하였다. 생성된 결정 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다 (22 g).

8

(CDCl₃+1 drop DMSO-d₆) 0.96 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.50 (3H, t), 2.25-2.56 (6H, m), 2.84 (2H, q), 3.00 (4H, m), 4.70 (2H, q), 5.60 (1H, br s), 6.78 (1H, br s), 8.56 (1H, d), 8.76 (1H, d), 10.59 (1H, s), 12.10-12.30 (1H, s); LRMS: m/z 480 (M+1)⁺.

i) 2-메톡시에틸-4-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일카르복스아미도]-3-에틸피라졸-5-카르복스아미드



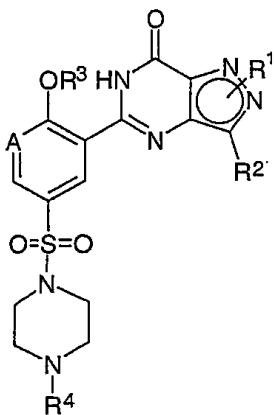
1-브로모-2-메톡시에탄 (1.72 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (15 ml) 중 단계 h)로부터의 생성물 (750 mg, 1.56 mmol) 및 탄산세슘 (1.12 g, 3.44 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 60°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 농축시키고, 톨루엔으로 공비증류시켜 고체를 얻었다. 이 생성물을 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

(57) 청구의 범위

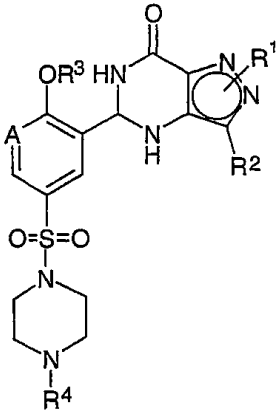
청구항 1.

하기 화학식 II의 화합물을 탈수소화하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식들에서,

A는 CH 또는 N을 나타내고,

R¹은 산소 원자가 개재될 수 있거나, 2-피리디닐 기에 의해 종료될 수 있는 직쇄 C₁₋₃ 알킬을 나타내고,

R²는 직쇄 C₂₋₃ 알킬을 나타내고,

R³은 산소 원자가 개재될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C₂₋₄ 알킬을 나타내고,

R⁴는 C₁₋₃ 알킬을 나타낸다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

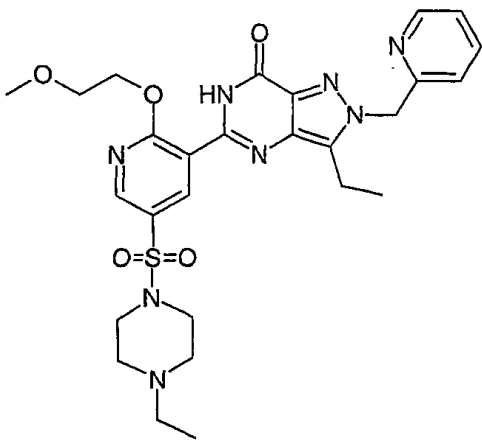
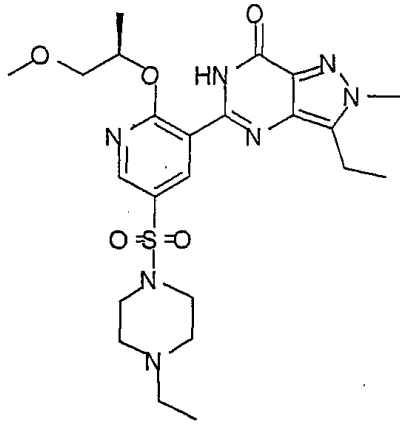
삭제

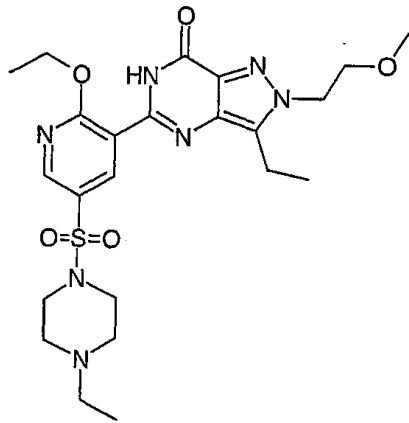
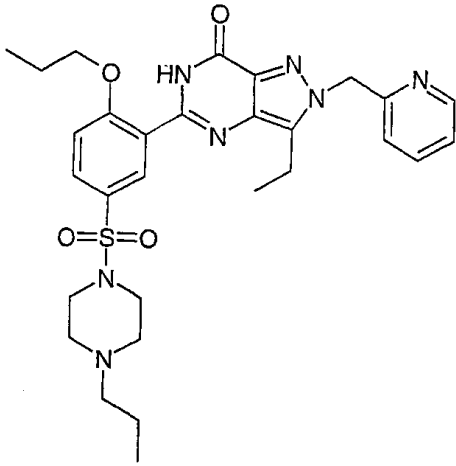
청구항 9.

삭제

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 실테나필 (5-[2-에톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일술포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온) 또는 하기 4종의 화합물 중 하나로부터 선택된 것인 방법.





청구항 11.

제1항에 있어서, 탄소상 팔라듐; 시클로헥센 또는 말레산으로부터 선택되는 수소 수용체 및(또는) 산의 존재하의 탄소상 팔라듐; 2,3,5,6-테트라클로로-1,4-벤조퀴논 또는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논으로부터 선택되는 높은 산화 포텐셜 퀴논; 산소; MnO_2 ; 또는 트리플루오로아세트산 중 트리페닐메탄올로부터 선택된 탈수소화제의 존재하에 반응을 수행하는 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 탄소상 팔라듐이 5% Pd/C 또는 10% Pd/C인 방법.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

제11항에 있어서, 산이 트리플루오로아세트산, HCl 또는 H_2SO_4 인 방법.

청구항 15.

제1항에 있어서, 용매로서 방향족 탄화수소의 존재하에 반응을 수행하는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 용매가 톨루엔 또는 크실렌인 방법.

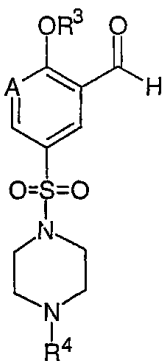
청구항 17.

제1항에 있어서, 125 내지 250°C에서 13.8 내지 68.9 kPa (2 내지 10 psi)의 압력에서 및(또는) 불활성 대기에서 반응을 수행하는 방법.

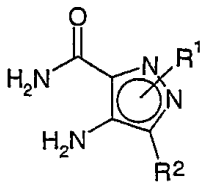
청구항 18.

제1항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 제조되는 방법.

<화학식 III>



<화학식 IV>



상기 식들에서,

A, R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같고,

R¹ 및 R²는 제1항에서 정의된 바와 같다.

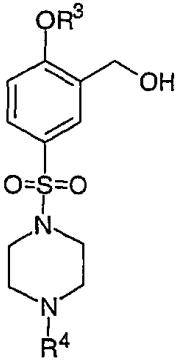
청구항 19.

제18항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시킨 후, 동일 반응계에서 형성된 화학식 II의 중간체 화합물에 대하여 직접 탈수소화 반응을 수행하는 "원팟(one pot)" 공정으로 제조되는 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, A가 CH를 나타내는 화학식 III의 화합물이 하기 화학식 VI의 화합물을 산화시켜 제조되는 방법.

<화학식 VI>



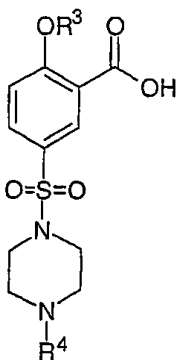
상기 식에서,

R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 21.

제20항에 있어서, 화학식 VI의 화합물이 하기 화학식 VII의 상응하는 카르복실산을 환원시켜 제조되는 방법.

<화학식 VII>



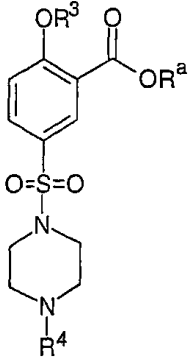
상기 식에서,

R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 22.

제20항에 있어서, 화학식 VI의 화합물이 제21항에서 정의된 화학식 VII의 화합물을 에스테르화하여 하기 화학식 VIII A의 화합물을 형성한 후, 화학식 VIII A의 에스테르를 환원시켜 제조되는 방법.

<화학식 VIII A>



상기 식에서,

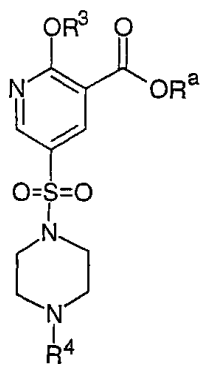
R^a는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고,

R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 23.

제18항에 있어서, A가 N을 나타내는 화학식 III의 화합물이 하기 화학식 VIII B의 상응하는 화합물을 환원시켜 제조되는 방법.

<화학식 VIII B>



상기 식에서,

R^a는 제22항에서 정의된 바와 같고,

R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 24.

제1항에서 정의된 화학식 II의 화합물.

청구항 25.

제18항에서 정의된 화학식 III의 화합물.

청구항 26.

제20항에서 정의된 화학식 VI의 화합물.

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제