



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월12일
(11) 등록번호 10-1120916
(24) 등록일자 2012년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) C07D 277/46 (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7014855
(22) 출원일자(국제) 2004년02월10일
심사청구일자 2009년02월10일
(85) 번역문제출일자 2005년08월11일
(65) 공개번호 10-2006-0058049
(43) 공개일자 2006년05월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/003968
(87) 국제공개번호 WO 2004/072031
국제공개일자 2004년08월26일
(30) 우선권주장
60/446,683 2003년02월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US06320050 B1*
W02002008209 A1*
US06369232 B1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
프로시디온 리미티드
영국 옥스포드 옥스4 6엘티 워틀링톤 로드 윈드
러쉬 코트
(72) 발명자
파이프 매튜 콜린 톨
영국 옥스4 6엘티 옥스포드 와틀링톤 로드
가드너 리사 새라
영국 엑스4 6엘티 옥스포드 와틀링톤 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 29 항

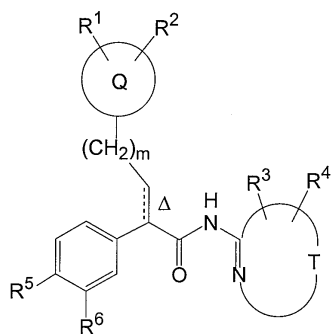
심사관 : 이선희

(54) 발명의 명칭 페닐아세트아미드 및 글루코키나제 조절제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 고혈당증 또는 당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료에 유용한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



(72) 발명자

나와노 마사오

일본 사이타마켄 도다시 가와기시 2-2-50

프록터 마틴 제임스

영국 오엑스4 6엘티 옥스포드 와틀링톤 로드

라사미송 크리스텔 마리

영국 오엑스4 1알엘 옥스포드 와틀링톤 로드

쇼필드 카렌 레슬리

영국 오엑스4 6엘티 옥스포드 와틀링톤 로드

샤 빌래스벤 캔지

영국 오엑스4 6엘티 옥스포드 와틀링톤 로드

야스다 고스케

일본 사이타마켄 도다시 가와기시 2-2-50

(30) 우선권주장

60/494,434 2003년08월11일 미국(US)

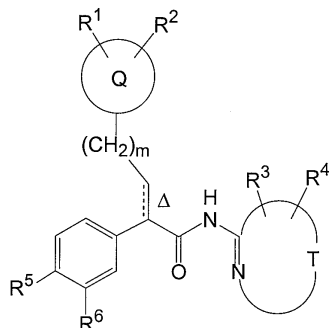
60/512,800 2003년10월20일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

Q는 아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고,

T는 이것이 결합되어 있는 -N=C-와 함께 헤테로아릴 환, 또는 N=C 결합이 유일한 불포화 부위인 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, 비닐, 에틸닐, 메톡시, OCF_nH_{3-n} , $-N(C_{0-4} \text{ 알킬})(C_{0-4} \text{ 알킬})$, CHO, 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 메톡시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, $SOCH_3$ 및 SO_2CH_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬이거나, R^1 및 R^2 는 함께 카보사이클릭 환 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나, R^1 및 R^2 는 함께 이중 결합을 통해 환에 결합된 산소원자를 나타낼 수 있고,

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, OCF_nH_{3-n} , 메톡시, CO_2R^{77} , 시아노, 니트로, CHO, $CONR^{99}R^{100}$, $CON(OCH_3)CH_3$, 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 메톡시, $-NHCO_2CH_3$ 및 $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 헤테로아릴 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이거나, R^3 및 R^4 는 함께 5 내지 8원 방향족, 헤테로방향족, 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

R^5 는 SO_2C_{3-4} 사이클로알킬이고,

R^6 은 수소, 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, CO_2R^7 , CHO, COR^8 , $C(OH)R^7R^8$, $C(=NOR^7)R^8$, $CONR^9R^{10}$, SR^7 , SOR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CH_2NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $N(C_{0-4} \text{ 알킬})SO_2R^8$, $NHCOR^7$, 또는 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{2-4} 알케닐 그룹, C_{2-4} 알킬닐 그룹, C_{1-4} 알콕시 그룹, 아릴 그룹 또는 헤테로아릴 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, C_{1-2} 알킬, CF_nH_{3-n} , 아릴, 헤테로아릴, $-COC_{1-2}$ 알킬, $-CON(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, SCH_3 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 및 $-SO_2N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이고,

R^7 및 R^{77} 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{2-4} 알케닐 그룹, C_{2-4} 알킬닐 그룹, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, C_{1-2} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환, CF_nH_{3-n} , 아릴, 헤테로아릴, CO_2H , $-COC_{1-2}$ 알킬, $-CON(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, $SOCH_3$, SO_2CH_3 및

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이고,

R^8 은 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{2-4} 알케닐 그룹, C_{2-4} 알키닐 그룹, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-\text{N}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$, C_{1-2} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환, $\text{CF}_n\text{H}_{3-n}$, 아릴, 헤테로아릴, CO_2H , $-\text{COC}_{1-2}$ 알킬, $-\text{CON}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$, SOCH_3 , SO_2CH_3 및 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이고,

R^9 , R^{10} , R^{99} 및 R^{100} 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-\text{N}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$, C_{1-2} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환, $\text{CF}_n\text{H}_{3-n}$, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{COC}_{1-2}$ 알킬, $-\text{CON}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$, SOCH_3 , SO_2CH_3 및 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{0-2} \text{알킬})(\text{C}_{0-2} \text{알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이거나, R^9 와 R^{10} 또는 R^{99} 와 R^{100} 은 함께 6 내지 8원 헤테로비사이클릭 환 시스템 또는 C_{1-2} 알킬, CH_2OCH_3 , COC_{0-2} 알킬, 하이드록시 및 SO_2CH_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

n 은 1, 2 또는 3이고,

m 은 0 또는 1이고,

점선은 실선과 함께 임의의 이중 결합을 형성하고,

Δ 는 이중 결합이 (E) 배위를 가짐을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 점선이 실선과 함께 이중 결합을 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 점선이 실선과 함께 단일 결합을 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 점선이 실선과 함께 단일 결합을 형성하고, 아마이드 카보닐 탄소에 대한 비대칭 중심 α 에서의 절대 배위가 (R)인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, m 이 0인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

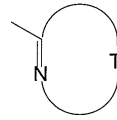
청구항 6

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, Q가 티에닐, 푸릴, 티아졸릴, 피리딜, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-옥소-테트라하이드로티오피라닐 또는 1,1-디옥소-테트라하이드로티오피라닐인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7

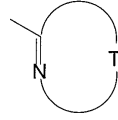
제6항에 있어서, Q가 4-테트라하이드로피라닐인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8



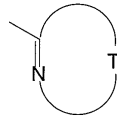
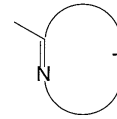
제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 의 그룹이 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리딜인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9



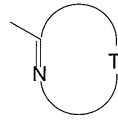
제8항에 있어서, 화학식 의 그룹이 2-피라지닐 또는 2-티아졸릴인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10



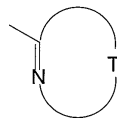
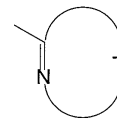
제9항에 있어서, 화학식 의 그룹이 2-티아졸릴이고 에 있어서, 화학식 의 그룹이 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리딜인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9



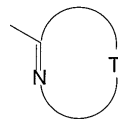
제8항에 있어서, 화학식 의 그룹이 2-피라지닐 또는 2-티아졸릴인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10



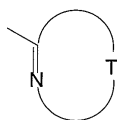
제9항에 있어서, 화학식 의 그룹이 2-티아졸릴이고 에 있어서, 화학식 의 그룹이 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리딜인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9



제8항에 있어서, 화학식 의 그룹이 2-피라지닐 또는 2-티아졸릴인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10



제9항에 있어서, 화학식 의 그룹이 2-티아졸릴이고 R^3 이 5-플루오로이며 R^4 가 수소인 화학식 I의 화

합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 할로젠 및 메틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 클로로, 플루오로, 또는 트리플루오로메틸인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드;

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-[1,2,4]티아디아졸-5-일프로피온아미드;

(E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드;

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-포틸티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-[1,2,4]티아디아졸-5-일프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-피리미딘-4-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-이속사졸-3-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;

(E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드;
 (E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드;
 N-(5-시아노티아졸-2-일)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드; 및
 2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 17

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드;
 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-[1,2,4]티아디아졸-5-일프로피온아미드;
 (E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-[1,2,4]티아디아졸-5-일프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 (2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
 (E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드; 및
 2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 18

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 및
 (2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 19

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 20

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 21

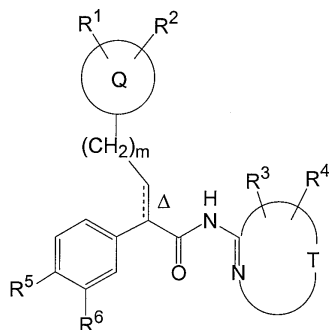
(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 22

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

Q는 4-테트라하이드로피라닐이고,

T는 이것이 결합되어 있는 -N=C-와 함께 2-피라지닐 또는 2-티아졸릴 환을 형성하고,

R¹ 및 R²는 수소이고,

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이고,

R⁵는 SO₂C₃₋₄ 사이클로알킬이고,

R⁶은 수소이고,

m은 0이고,

점선은 실선과 함께 임의의 이중 결합을 형성하고,

Δ는 이중 결합이 (E)-배위를 가짐을 나타낸다.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항 내지 제4항 및 제16항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 고혈당증 또는 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 화합물이 하나 이상의 다른 고혈당증 치료제 또는 당뇨병 치료제와 배합된 것인 제약 조성물.

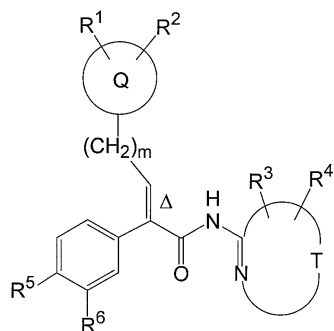
청구항 28

제1항 내지 제4항 및 제16항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 당뇨병 고혈당증 또는 손상된 글루코즈 내성을 나타내는 사람의 당뇨병의 예방을 위한 제약 조성물.

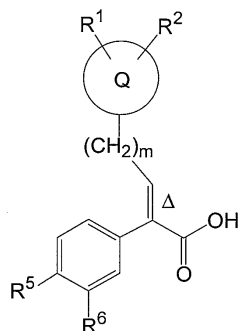
청구항 29

화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 축합반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 Ia의 화합물의 제조방법.

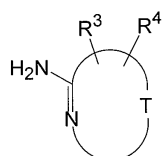
화학식 Ia



화학식 IV



화학식 V



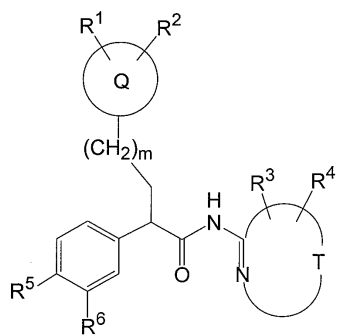
위의 화학식 Ia, IV 및 V에서,

Q, T, R¹ 내지 R⁶, m 및 Δ는 제1항에서 정의한 바와 같다.

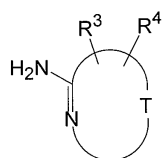
청구항 30

화학식 VIII의 화합물을 화학식 V의 화합물과 축합반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 Ib의 화합물의 제조방법.

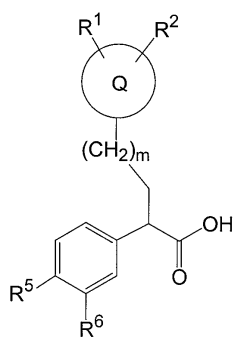
화학식 Ib



화학식 V



화학식 VIII



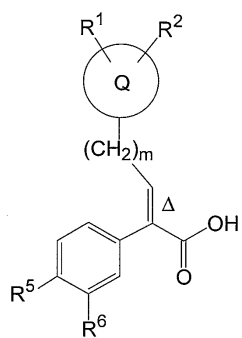
위의 화학식 Ib, V 및 VIII에서,

Q, T, R¹ 내지 R⁶ 및 m은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 31

화학식 IV의 화합물.

화학식 IV



위의 화학식 IV에서,

Q는 4-테트라하이드로피라닐이고,

R^1 및 R^2 는 수소이고,

R^5 는 SO_2C_{3-4} 사이클로알킬이고,

R^6 은 수소이고,

m은 0이고,

Δ 는 이중 결합이 (E)-배위를 가짐을 나타낸다.

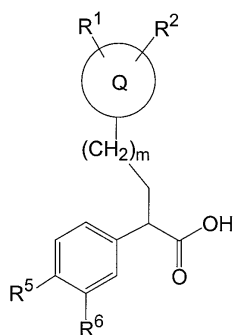
청구항 32

(E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산 및 (E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산으로부터 선택되는 화학식 IV의 화합물.

청구항 33

화학식 VIII의 화합물.

화학식 VIII



위의 화학식 VIII에서,

Q는 4-테트라하이드로피라닐이고,

R^1 및 R^2 는 수소이고,

R^5 는 SO_2C_{3-4} 사이클로알킬이고,

R^6 은 수소이고,

m은 0이다.

청구항 34

2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온산;

2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산;

(2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산 및

(2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산으로부터 선택되는 화학식 VIII의 화합물.

청구항 35

삭제

명세서

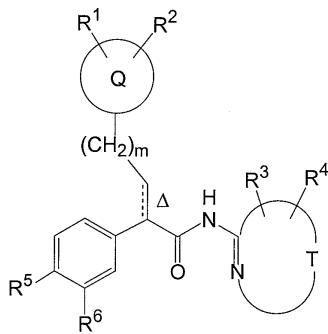
기술분야

- [0001] 본 발명은 트리(사이클로) 치환된 아미드 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 (i) 카보닐 탄소가 페닐 환 및 아릴/헤테로아릴/헤테로사이클릭 환에 결합된 에틸/에테닐로 치환된 아미드 화합물 및 (ii) 아미노가 질소 함유 헤테로아릴 환으로 치환된 아미드 화합물에 관한 것이며, 이들은 글루코키나제의 조절제로서 고혈당증 및 II형 당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료에 유용하다.
- [0002] 글루코키나제("GK")는 이의 혈장 글루코즈 수준의 체내 조절에 중요한 것으로 생각된다. 주로 간 및 췌장에서 발견되는 GK는 글루코즈의 초기 대사를 촉매하는 4개의 헥소키나제 중의 하나이다. GK 경로는 다른 헥소키나제 경로보다 높은 글루코즈 수준에서 포화된다[참조: R.L. Printz et al., *Annu. Rev. Nutr.*, 13:463-496(1993)]. GK는 포유동물의 글루코즈 규형을 유지하는 데 중요하다. GK를 발현하지 않는 동물은 출산 직후 당뇨병으로 사망하지만, GK를 과발현하는 동물은 글루코즈 내성이 개선된다. GK의 활성화는 과인슐린성 고혈당증을 유도할 수 있다[참조: H.B.T. Christesen et al., *Diabetes*, 51:1240-1246(2002)]. 따라서, 유아의 II형 성숙 개시 당뇨병은 GK 유전자에서 작용 돌연변이체의 소실에 의해 유발되고, 이는 GK가 사람의 글루코즈 센서로서 작동함을 암시한다[참조: Y. Liang et al., *Biochem. J.* 309:167-173(1995)]. 따라서, GK를 활성화시키는 화합물은 GK 센서 시스템의 감수성을 증가시키고, 고혈당증, 특히 II형 당뇨병과 관련된 고혈당증의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 당뇨병을 치료하기 위해 GK를 활성화시키는 신규한 화합물이 요망되고 있다.
- [0003] 국제 특허 공개공보 제WO 2001044216호 및 미국 특허 제6,353,111호에는 GK 활성화제로서 (E)-2,3-이치환된-N-헤테로아릴아크릴아미드가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2002014312호 및 미국 특허 제6,369,232호, 제6,388,088호 및 제6,441,180호에는 테트라졸릴페닐아세트아미드 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2000058293호, 유럽 공개특허공보 제EP1169312호 및 미국 특허 제6,320,050호에는 아릴 사이클로알킬프로피온아미드 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2002008209호 및 미국 특허 제6,486,184호에는 α -아실 및 α -헤테로원자-치환된 벤젠 아세트아미드 GK 활성화제가 당뇨병 치료제로서 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2001083478호에는 하이단토인 함유 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제2001083465호 및 미국 특허 제6,388,071호에는 알킬닐페닐 헤테로방향족 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2001085707호 및 미국 특허 제6,489,485호에는 파라-아민 치환된 페닐아미드 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2002046173호 및 미국 특허 제6,433,188호, 제6,441,184호 및 제6,448,399호에는 융합된 헤테로방향족 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2002048106호 및 미국 특허 제6,482,951호에는 이소인돌린-1-온 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2001085706호에는 II형 당뇨병을 치료하기 위한 치환된 페닐아세트아미드 GK 활성화제가 기재되어 있다. 미국 특허 제6,384,220호에는 파라-아릴 또는 헤테로아릴 치환된 페닐 GK 활성화제가 기재되어 있다. 프랑스 특허 제2,834,295호에는 사람 GK의 정제방법 및 결정 구조가 기재되어 있다. 본 출원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO2003095438호에는 II형 당뇨병을 치료하기 위한 GK 활성화제로서 N-헤테로아릴 페닐아세트아미드 및 관련 화합물이 기재되어 있다. 미국 특허 제6,610,846호에는 GK 활성화제로서 사이클로알킬헤테로아릴 프로피온아미드의 제조방법이 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2003000262호에는 비닐 페닐 GK 활성화제가 기재되어 있다. 국제 특허 공개공보 제WO2003000267호에는 GK 조절제로서 아미노니코티네이트 유도체가 기재되어 있다. 본 출원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO2003015774호에는 GK 조절제로서의 화합물이 기재되어 있다. 본 출원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO2003047626호에는 II형 당뇨병을 치료하기 위한 글루카곤 길항제와 배합된 GK 활성화제의 용도가 기재되어 있다. 본원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO2003055482호에는 GK 활성화제로서 아미드 유도체가 기재되어 있다. 본 출원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO2003080585호에는 당뇨병 및 비만을 치료하기 위한 GK 활성을 갖는 아미노벤즈아미드 유도체가 기재되어 있다. 본 출원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO2003097824호에는 사람 간 GK 결정 및 구조 기재 약물 설계를 위한 이의 용도가 기재되어 있다. 본 출원의 우선일 이후에 공개된 국제 특허 공개공보 제WO20040002481호에는 GK 활성화제로서 아릴카보닐 유도체가 기재되어 있다.

- [0004] 발명의 요약

[0005] 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 고혈당증 및 II형 당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료에 유용하다.

화학식 I

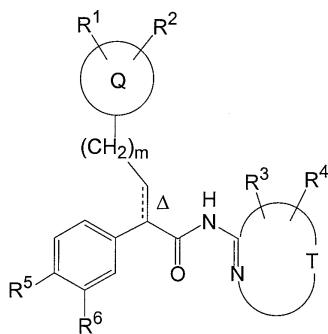


[0006]

발명의 상세한 설명

[0007] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0008] 화학식 I



[0009]

[0010] 위의 화학식 I에서,

[0011] Q는 아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고,

[0012] T는 이것이 결합되어 있는 -N=C-와 함께 헤테로아릴 환, 또는 N=C 결합이 유일한 불포화 부위인 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

[0013] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, 비닐, 에틸닐, 메톡시, OCF_nH_{3-n}, -N(C₀₋₄ 알킬)(C₀₋₄ 알킬), CHO, 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 메톡시, -N(C₀₋₂ 알킬)(C₀₋₂ 알킬), SOCH₃ 및 SO₂CH₃로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₂ 알킬이거나, R¹ 및 R²는 함께 카보사이클릭 환 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나, R¹ 및 R²는 함께 이중 결합을 통해 환에 결합된 산소원자를 나타낼 수 있고,

[0014] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, OCF_nH_{3-n}, 메톡시, CO₂R⁷⁷, 시아노, 니트로, CHO, CONR^{99,100}, CON(OCH₃)CH₃, 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 메톡시, -NHCO₂CH₃ 및 -N(C₀₋₂ 알킬)(C₀₋₂ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₂ 알킬, 헤테로아릴 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬이거나, R³ 및 R⁴는 함께 5 내지 8원 방향족, 헤테로방향족, 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

[0015] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, CO₂R⁷, CHO, COR⁸, C(OH)R^{7,8},

$C(=NOR^7)R^8$, $CONR^9R^{10}$, SR^7 , SOR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CH_2NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $N(C_{0-4} \text{ 알킬})SO_2R^8$, $NHCOR^7$, 또는 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{2-4} 알케닐 그룹, C_{2-4} 알키닐 그룹, C_{1-4} 알콕시 그룹, 아릴 그룹 또는 헤테로아릴 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, C_{1-2} 알킬, CF_nH_{3-n} , 아릴, 헤테로아릴, $-COC_{1-2}$ 알킬, $-CON(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, SCH_3 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 및 $-SO_2N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이거나, R^5 및 R^6 은 함께 5 내지 8원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

[0016] R^7 및 R^{77} 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{2-4} 알케닐 그룹, C_{2-4} 알키닐 그룹, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, C_{1-2} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환, CF_nH_{3-n} , 아릴, 헤테로아릴, CO_2H , $-COC_{1-2}$ 알킬, $-CON(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, $SOCH_3$, SO_2CH_3 및 $-SO_2N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이고,

[0017] R^8 은 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{2-4} 알케닐 그룹, C_{2-4} 알키닐 그룹, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, C_{1-2} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환, CF_nH_{3-n} , 아릴, 헤테로아릴, CO_2H , $-COC_{1-2}$ 알킬, $-CON(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, $SOCH_3$, SO_2CH_3 및 $-SO_2N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이고,

[0018] R^9 , R^{10} , R^{99} 및 R^{100} 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-4} 알킬 그룹, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 모든 그룹은 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, C_{1-2} 알콕시, $-N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, C_{1-2} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릭 환, CF_nH_{3-n} , 아릴, 헤테로아릴, $-COC_{1-2}$ 알킬, $-CON(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$, $SOCH_3$, SO_2CH_3 및 $-SO_2N(C_{0-2} \text{ 알킬})(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 치환체로 임의로 치환된다)이거나, R^9 와 R^{10} 또는 R^{99} 와 R^{100} 은 함께 6 내지 8원 헤테로비사이클릭 환 시스템 또는 C_{1-2} 알킬, CH_2OCH_3 , COC_{0-2} 알킬, 하이드록시 및 SO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

[0019] n 은 1, 2 또는 3이고,

[0020] m 은 0 또는 1이고,

[0021] 점선은 실선과 함께 임의의 이중 결합을 형성하고,

[0022] Δ 는 이중 결합이 (E) 배위를 가짐을 나타낸다.

[0023] 점선이 실선과 함께 단일 결합을 형성하는 경우, 카보닐 탄소에 아릴 환 및 Q 함유 측쇄를 결합시키는 탄소는 키랄 중심이다. 따라서, 당해 화합물은 라세미체, 또는 (R) 배위 또는 (S) 배위의 단일 거울상이성체로서 존재할 수 있다. (R) 거울상이성체가 바람직하다.

[0024] 언급될 수 있는 특정한 화합물 그룹은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이고,

[0025] 단 Q가 0, S 및 S=O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환이고,

[0026] T가 할로젠, 메톡시, CO_2-C_{0-4} 알킬, 시아노, 니트로, $CONH_2$, $CONH-C_{1-4}$ 알킬, 퍼플루오로 C_{1-2} 알킬, 또는 메톡시 또는 $-NH(C_{0-2} \text{ 알킬})$ 로 임의로 일치환된 C_{1-2} 알킬로 임의로 일치환되는 5 또는 6원 헤테로아릴 환이고,

[0027] R^5 및 R^6 이 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, CO_2-C_{1-4} 알킬, S- C_{1-4} 알킬, S-퍼플루오로 C_{1-4} 알킬, SO- C_{1-4} 알킬, SO_2-C_{1-4} 알킬, SO_2 -퍼플루오로 C_{1-4} 알킬, SO_2NH_2 , NH_2 , C_{1-4} 알킬, 퍼플루오로 C_{1-4} 알킬,

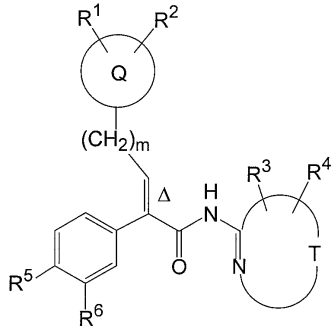
C₁₋₄ 알콕시 또는 퍼플루오로 C₁₋₄ 알콕시이고,

m이 0인 경우,

침선은 실선과 함께 이중 결합을 형성해야 한다.

첫번째 국면에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 Ia



위의 화학식 Ia에서,

Q, T, R¹ 내지 R⁶, m 및 Δ는 화학식 I에서 위에 정의한 바와 같다.

첫번째 국면의 양태에서, 본 발명은 Q가 아릴인 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

첫번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 5 또는 6원 헤테로아릴 환인 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

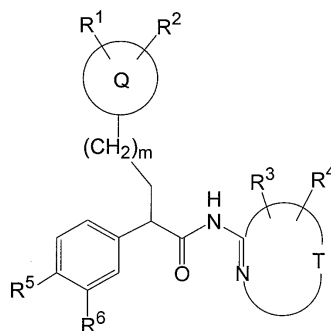
첫번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 티에닐, 푸릴, 티아졸릴 또는 피리딜 환인 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

첫번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환인 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

첫번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-옥소-테트라하이드로티오피라닐 또는 1,1-디옥소-테트라하이드로티오피라닐인 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

두번째 국면에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

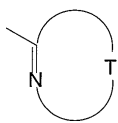
화학식 Ib

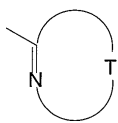


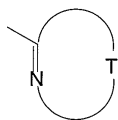
위의 화학식 Ib에서,

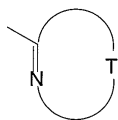
Q, T, R¹ 내지 R⁶ 및 m은 화학식 I에서 위에 정의한 바와 같다.

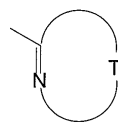
- [0043] 두번째 국면의 양태에서, 본 발명은 Q가 5 또는 6원 헤테로아릴 환인 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.
- [0044] 두번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 티에닐, 푸릴, 티아졸릴 또는 피리딜 환인 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.
- [0045] 두번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환인 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.
- [0046] 두번째 국면의 또 다른 양태에서, 본 발명은 Q가 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-옥소-테트라하이드로티오피라닐 또는 1,1-디옥소-테트라하이드로티오피라닐인 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.
- [0047] 화학식 I의 화합물의 분자량은 바람직하게는 800 미만, 보다 바람직하게는 600 미만, 가장 바람직하게는 500 미만이다.
- [0048] 본 발명에서, Q는 바람직하게는 2-푸릴, 2-티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-옥소-테트라하이드로티오피라닐 또는 1,1-디옥소-테트라하이드로티오피라닐; 보다 바람직하게는 4-테트라하이드로피라닐 또는 4-테트라하이드로티오피라닐; 가장 바람직하게는 4-테트라하이드로피라닐이다.
- [0049] Q가 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹인 경우에는 탄소원자를 통해 $-(CH_2)_m-$ 그룹에 결합되는 것이 바람직하다.
- [0050] Q가 헤테로아릴 그룹인 경우, $-(CH_2)_m-$ 그룹에 대한 부착점에 인정한 위치에 수소 이외의 치환체 R^1 또는 R^2 를 갖는 것이 바람직하다.

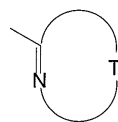


- [0051] 본 발명에 있어서, 화학식 의 그룹은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹이다. 보다 바람직하게는 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리디닐이고; 보다 바람직하게는 2-티아졸릴, 5-[1,2,4]티아디아졸릴, 2-[1,3,4]티아디아졸릴, 4-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-이속사졸릴 또는 2-피리디닐; 보다 더 바람직하게는 2-티아졸릴, 5-[1,2,4]티아디아졸릴, 4-피리미디닐, 2-피라지닐 또는 2-피리디닐; 가장 바람직하게는 2-티아졸릴, 2-피라지닐 또는 2-피리디닐이다.



- [0052] 보다 바람직하게는, 화학식 의 그룹은 2-티아졸릴 또는 2-피라지닐이다.



- [0053] 가장 바람직하게는, 화학식 의 그룹은 R^3 이 5-플루오로이고 R^4 가 수소인 2-티아졸릴이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 수소인 2-피라지닐이고, 특히 바람직하게는 R^3 이 5-플루오로이고 R^4 가 수소인 2-티아졸릴이다.

- [0054] 본 발명에 있어서, R^1 및 R^2 는 바람직하게는 수소이다.

- [0055] 본 발명에 있어서, R^3 과 R^4 는 바람직하게는 독립적으로 수소, 할로젠 및 메틸로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 R^3 과 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로 및 메틸로부터 선택된다.

- [0056] 본 발명에 있어서, R^3 은 바람직하게는 수소 또는 할로젠, 보다 바람직하게는 수소, 플루오로, 클로로 또는 브로모, 보다 더 바람직하게는 수소, 플루오로 또는 클로로, 가장 바람직하게는 수소 또는 플루오로이다.

- [0057] 본 발명에 있어서, R^4 는 바람직하게는 수소, 할로젠 또는 메틸, 보다 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.

- [0058] 본 발명에 있어서, R^5 및 R^6 은 바람직하게는 둘 다가 수소를 나타내지는 않는다.
- [0059] 본 발명에 있어서, R^5 는 바람직하게는 CF_3 , SOR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$ 또는 트리아졸릴, 보다 바람직하게는 SOR^8 , SO_2R^8 또는 $SO_2NR^9R^{10}$, 가장 바람직하게는 SO_2R^8 또는 $SO_2NR^9R^{10}$, 특히 SO_2R^8 이다.
- [0060] 특히, R^5 는 SO_2C_{3-4} 사이클로알킬, 특히 SO_2 사이클로프로필이다.
- [0061] 본 발명에 있어서, R^6 은 바람직하게는 수소, 클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸, 보다 바람직하게는 수소이다.
- [0062] 본 발명에 있어서, R^7 , R^{77} 및 R^8 은 바람직하게는 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹, 보다 바람직하게는 C_{1-3} 알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹 또는 C_{3-5} 사이클로알킬, 가장 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐 또는 테트라하이드로푸릴 및 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이다.
- [0063] 점선이 실선과 함께 이중 결합을 형성하는 경우, R^8 은 바람직하게는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이다.
- [0064] 점선이 실선과 함께 단일 결합을 형성하는 경우, R^8 은 바람직하게는 C_{3-4} 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필이다.
- [0065] R^5 및/또는 R^6 이 CO_2R^7 또는 SR^7 인 경우, R^7 은 바람직하게는 수소가 아니다.
- [0066] 본 발명에 있어서, R^9 및 R^{10} 은 바람직하게는 독립적으로 C_{0-4} 알킬이고, 예를 들면, R^9 및 R^{10} 중의 하나가 수소이고 다른 하나가 에틸이거나, 합하여 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 형성한다. R^9 및 R^{10} 은 바람직하게는 둘 다가 수소를 나타내지는 않는다.
- [0067] 본 발명에 있어서, R^{99} 및 R^{100} 은 바람직하게는 C_{0-4} 알킬이다.
- [0068] 본 발명에 있어서, m은 바람직하게는 0이다.
- [0069] 본 발명에 있어서, n은 바람직하게는 2 또는 3이다.
- [0070] 바람직한 화합물 그룹은,
- [0071] Q가 4-테트라하이드로피라닐이고,
- [0072] T가 이것이 결합되어 있는 $-N=C-$ 와 함께 2-피라지닐 또는 2-티아졸릴 환을 형성하고,
- [0073] R^1 및 R^2 가 수소이고,
- [0074] R^3 과 R^4 가 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이고,
- [0075] R^5 가 SO_2R^8 또는 $SO_2NR^9R^{10}$ 이고,
- [0076] R^6 이 수소이고,
- [0077] R^8 이 C_{3-5} 사이클로알킬 그룹 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹이고, 또한 점선이 실선과 함께 이중 결합을 형성하는 경우, R^8 이 C_{1-3} 알킬 그룹이고,
- [0078] R^9 및 R^{10} 이 독립적으로 C_{0-4} 알킬로서, 단 R^9 와 R^{10} 이 둘 다가 수소를 나타내지는 않고,
- [0079] m이 0이고,

- [0080] 점선이 실선과 함께 임의의 이중 결합을 형성하고,
- [0081] Δ 가 이중 결합이 (E) 배위를 가짐을 나타내는, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.
- [0082] 보다 바람직한 화합물 그룹은,
- [0083] Q가 4-테트라하이드로피라닐이고,
- [0084] T가 이것이 결합되어 있는 $-N=C-$ 와 함께 2-피라지닐 또는 2-티아졸릴 환을 형성하고,
- [0085] R^1 과 R^2 가 수소이고,
- [0086] R^3 과 R^4 가 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이고,
- [0087] R^5 가 SO_2R^8 이고,
- [0088] R^6 이 수소이고,
- [0089] R^8 이 C_{3-5} 사이클로알킬 그룹이고, 또한 점선이 실선과 함께 이중 결합을 형성하는 경우, R^8 이 C_{1-3} 알킬 그룹이고,
- [0090] m이 0이고,
- [0091] 점선이 실선과 함께 임의의 이중 결합을 형성하고,
- [0092] Δ 가 이중 결합이 (E) 배위를 가짐을 나타내는, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.
- [0093] 언급될 수 있는 본 발명의 구체적인 화합물은 실시예, 특히 실시예 1 내지 201에 기재된 것들 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다.
- [0094] 언급될 수 있는 본 발명의 구체적인 화합물은 다음과 같다:
- [0095] (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드,
- [0096] (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드,
- [0097] (2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드,
- [0098] (2R)-2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 및
- [0099] (E)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염.
- [0100] 특히, 다음 화합물:
- [0101] (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드,
- [0102] (2R)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 및
- [0103] (E)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.
- [0104] 각각의 변수의 바람직한 그룹은 일반적으로 각각의 변수에 대해 별도로 위에 기재되어 있지만, 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I에서 수개 또는 각각의 변수가 각각의 변수에 대한 바람직한, 보다 바람직한, 가장 바람직한, 특히 또는 특정하게 기재된 그룹으로부터 선택되는 것들이 포함된다. 따라서, 본 발명은 바람직한, 보다 바람직한, 가장 바람직한, 특히 및 특정하게 기재된 그룹의 모든 조합을 포함하는 것으로 간주된다.
- [0105] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, "알킬" 뿐만 아니라 접두사 "알크"를 갖는 다른 그룹, 예를 들면, 알콕시, 알카닐, 알케닐, 알키닐 등은 직쇄 또는 측쇄이거나 이들의 조합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등이 포함된다. "알케닐", "알키닐" 등의 용어는 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 갖는 탄소 쇄를 의미한다.
- [0106] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들면, " C_{0-4} 알킬"은 직쇄 또는 측쇄 배열로 0 내지 4개, 즉 0, 1, 2, 3 또는 4

개의 탄소를 갖는 알킬을 의미하기 위해 사용된다. 탄소를 함유하지 않는 알킬은, 알킬이 말단 그룹인 경우, 수소이다. 탄소를 함유하지 않는 알킬은, 알킬이 브릿징 (연결) 그룹인 경우, 직접 결합이다.

[0107] 용어 "사이클로알킬" 및 "카보사이클릭 환"은 어떠한 헤테로원자도 함유하지 않는 카보사이클을 의미하고, 여기에는 융합된 및 브릿지 시스템 뿐만 아니라 모노사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 포화 카보사이클이 포함된다. 이러한 융합된 환 시스템은 부분적으로 또는 완전히 불포화된 하나의 환, 예를 들면, 벤젠 환을 포함하여 융합된 환 시스템, 예를 들면, 벤조 융합된 카보사이클을 형성할 수 있다. 사이클로알킬에는 스피로 융합된 환 시스템과 같은 융합된 환 시스템이 포함된다. 사이클로알킬 및 카보사이클릭 환의 예에는 C₃₋₈ 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 데카하이드로나프탈렌, 아다만탄, 인다닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌 등이 포함된다.

[0108] 용어 "할로젠"에는 불소, 염소 및 요오드 원자가 포함된다.

[0109] 용어 "아릴"에는, 예를 들면, 페닐 및 나프틸이 포함된다.

[0110] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클릭 환"에는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원 포화 환이 포함된다. 헤테로원자는 서로 직접 결합되지 않는다. 헤테로사이클릭 환의 예에는 옥세탄, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 옥소칸, 티에탄, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 티에판, 티오칸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 아조칸, [1,3]디옥산, 옥사졸리딘, 피페라진 등이 포함된다. 헤테로사이클릭 환의 다른 예에는 산화 형태의 황 함유 환이 포함된다. 따라서, 테트라하이드로티오펜 1-옥사이드 및 테트라하이드로티오피란 1,1-디옥사이드가 또한 헤테로사이클릭 환인 것으로 간주된다.

[0111] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"에는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴 환이 포함된다. 이러한 헤테로아릴 환의 예에는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐이 포함된다.

[0112] 상술된 화학식은 특정한 위치에서 규정된 입체 화학 없이 기재되어 있다. 본 발명은, 달리 구체적으로 도시되거나 언급되지 않는 한, 모든 입체이성체(예를 들면, 기하 이성체, 광학 이성체, 부분입체이성체 등) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다. 추가로, 달리 구체적으로 도시되거나 언급되지 않는 한, 입체이성체의 혼합물 뿐만 아니라 분리된 특정한 입체이성체도 포함된다. 이러한 화합물의 제조에 사용된 합성 공정 도중에, 또는 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화를 사용할 때, 이러한 공정의 생성물은 입체이성체의 혼합물일 수 있다. 상술된 화합물의 토우토머가 존재하는 경우, 구체적으로 달리 도시되거나 기재되지 않는 한, 본 발명은 임의의 가능한 토우토머 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 혼합물을 포함한다. 상술된 화학식의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 용매화물 또는 다형태 형태로 존재하는 경우, 본 발명은 임의의 가능한 용매화물 및 다형태를 포함한다. 용매화물을 형성하는 용매 종류는, 당해 용매가 약리학적으로 허용되는 한, 특별한 제한은 없다. 예를 들면, 물, 에탄올, 프로판올, 아세톤 등이 사용될 수 있다.

[0113] 화학식 I의 화합물은 약제학적 사용으로 의도되기 때문에, 이들은 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들면, 순도 60% 이상, 보다 적합하게는 순도 75% 이상, 특히 순도 98% 이상(여기서, %는 중량 기준이다)의 형태로 제공된다.

[0114] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 상태로 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0115] 바람직하게는, 당해 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및 무독성의 치료학적 유효량의 상술된 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 구성된다.

[0116] 더욱이, 이러한 바람직한 양태내에서, 본 발명은, 약제학적으로 허용되는 담체 및 무독성의 치료학적 유효량의 상술된 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, GK의 활성화에 의한 고혈당증 및 당뇨병을 예방하거나 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.

[0117] 또한, 본 발명은 약제로서의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0118] 본 발명의 화합물 및 조성물은 포유동물, 예를 들면, 사람의 고혈당증의 치료에 효과적이다.

- [0119] 또한, 본 발명은, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, GK의 활성화가 요구되는 증상의 예방학적 또는 치료학적 치료방법을 제공한다.
- [0120] 또한, 본 발명은, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 고혈당증 또는 당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료방법을 제공한다.
- [0121] 또한, 본 발명은, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 예방학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 전 고혈당증 또는 손상된 글루코즈 내성을 나타내는 사람의 당뇨병 예방방법을 제공한다.
- [0122] 또한, 본 발명은 GK 활성화제로서의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0123] 또한, 본 발명은 고혈당증 또는 당뇨병을 예방학적 또는 치료학적으로 치료하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0124] 또한, 본 발명은 당뇨병 전 고혈당증 또는 손상된 글루코즈 내성을 나타내는 사람의 당뇨병을 예방하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0125] 또한, 본 발명은 GK 활성화용 약제를 제조할 때의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0126] 또한, 본 발명은 고혈당증 또는 당뇨병을 예방학적 또는 치료학적으로 치료하기 위한 약제를 제조할 때의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0127] 또한, 본 발명은 당뇨병 전 고혈당증 또는 손상된 글루코즈 내성을 나타내는 사람의 당뇨병을 예방하기 위한 약제를 제조할 때의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0128] 본 발명의 화합물 및 조성물은 임의로 하나 이상의 다른 당뇨병 치료제 또는 고혈당증 치료제와 배합하여 사용될 수 있으며, 여기에는, 예를 들면, 설포닐우레아(예: 글리부라이드, 글리메피라이드, 글리피라이드, 글리피자이드, 클로르프로파미드, 글리클라자이드, 글리소세피드, 아세토헥사미드, 글리보르누라이드, 톨부타미드, 톨라자미드, 카부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨사이클라미드 등), 비구아니드(예: 메트포르민, 펜포르민, 부포르민 등), 글루카곤 길항제(예: 켈타이드 또는 비켈타이드 글루카곤 길항제), 글루코시다제 억제제(예: 아카르보스, 미글리톨 등), 인슐린 세세타고그, 인슐린 감작화제(예: 트로글리타존, 로시글리타존, 피오글리타존 등) 등, 또는 비만 억제제(예: 시부트라민, 오르리스타트 등) 등이 포함된다. 본 발명의 화합물 및 조성물 및 다른 당뇨병 치료제 또는 고혈당증 치료제는 동시에, 연속하여 또는 별도로 투여할 수 있다.
- [0129] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 무독성 염기 또는 산으로부터 제조한 염을 의미한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 이의 상응하는 염은 통상적으로 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기로부터 제조할 수 있다. 이러한 무기 염기로부터 유도된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제1구리, 철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 제1 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염이 포함된다. 특히 바람직하게는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 유도된 염에는 1급, 2급 및 3급 아민의 염 뿐만 아니라 천연 및 합성 아민 등의 사이클릭 아민 및 치환된 아민이 포함된다. 염이 형성될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기에는, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N',N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메트아민 등이 포함된다.
- [0130] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 이의 상응하는 염은 통상적으로 무기 및 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산에는, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무친산, 질산, 과모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등이 포함된다. 특히 바람직하게는, 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 메탄설폰산 및 타르타르산이다.
- [0131] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료학적 성분 또는 보조제를 포함한다. 당해 조성물은 경구, 직장내, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여 뿐만 아니라 흡입 투여에 적합한 조성물을

포함하지만, 주어진 임의의 경우에 가장 적합한 경로는 특히 숙주, 및 활성 성분이 투여되는 증상의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 약제학적 조성물은 통상적으로 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0132] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구 투여에 적합하다.

[0133] 실제로, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 통상의 약제학적 혼합 기술에 따르는 약제학적 담체와 긴밀하게 혼합하여 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들면, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 바람직한 제제 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 별도의 단위, 예를 들면, 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐제, 카세제 또는 정제로서 제공될 수 있다. 추가로, 당해 조성물은 산제, 입제, 액제, 수성 액체 중의 현탁제, 비수성 액제, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전으로서 제공될 수 있다. 위에 기재된 통상의 용량 형태 이외에, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 또한 방출 제어 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 당해 조성물은 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 당해 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균일하고 긴밀하게 혼합하여 제조할 수 있다. 이어서, 당해 생성물은 목적하는 형태로 편리하게 형상화할 수 있다.

[0134] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나 이상의 다른 치료학적 활성 화합물과 함께 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0135] 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적으로 허용되는 제형을 포함한다.

[0136] 사용된 약제학적 담체는, 예를 들면, 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예에는 락토즈, 테라알바, 수크로즈, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩유, 올리브유 및 물이다. 기체 담체의 예에는 이산화탄소 및 질소가 포함된다.

[0137] 경구 투여 형태의 조성물을 제조할 때에는 임의의 통상적인 약제학적 매질을 사용할 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 착색제 등을 사용하여 경구 액체 제제, 예를 들면, 현탁제, 엘리시르 및 액제를 형성할 수 있고, 전분, 당, 미정질 셀룰로즈, 희석제, 과립화제, 활주제, 결합제, 봉해제 등의 담체를 사용하여 경구 고체 제제, 예를 들면, 산제, 캡슐제 등을 형성할 수 있다. 투여의 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐제는 고체 약제학적 담체가 사용되는 바람직한 경구 투여 단위이다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 피복할 수 있다.

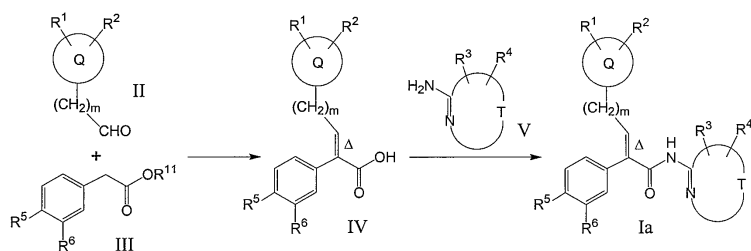
[0138] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께 압축 및 성형함으로써 제조할 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 자유 유동 형태의 활성 성분, 예를 들면, 결합제, 활주제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제 또는 다른 이러한 부형제와 임의로 혼합된 산제 또는 입제를 압축함으로써 제조할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들면, 불활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토즈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 활주제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 피복하지 않거나, 공지된 기술로 피복하여 위장관 내에서의 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 지연된 작용을 제공할 수 있다. 예를 들면, 서방성 물질, 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다.

[0139] 경질 젤라틴 캡슐에 있어서, 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합한다. 연질 젤라틴 캡슐에 있어서, 활성 성분은 물 또는 유성 매질, 예를 들면, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합한다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계 속에서 성형함으로써 제조할 수 있다. 각각의 정제는 바람직하게는 활성 성분을 약 0.05mg 내지 약 5g 함유하고, 각각의 카세제 또는 캡슐제는 바람직하게는 활성 성분을 약 0.05mg 내지 약 5g 함유한다.

[0140] 예를 들면, 사람에게 경구 투여용으로 의도된 제형은 활성제 약 0.5mg 내지 약 5g을 함유할 수 있고, 이들은 총 조성물의 약 5 내지 약 95%로 달라질 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 혼합할 수 있다. 단위 용량형은 일반적으로 활성 물질을 약 1mg 내지 약 2g, 통상적으로 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg 또는 1000mg 함유할 수 있다.

- [0141] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 수중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 계면활성제에는, 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로즈 등이 포함될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중의 이의 혼합물로 제조할 수 있다. 추가로, 보존제를 포함시켜 미생물의 유해한 성장을 방지할 수 있다.
- [0142] 주사용으로 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액을 포함한다. 추가로, 당해 조성물은 이러한 멸균 주사액 또는 분산액의 즉시 제조를 위한 멸균 분말 형태일 수 있다. 모든 경우, 최종 주사 형태는 멸균이어야 하고, 용이한 주사능을 위해 효과적으로 유동하여야 한다. 약제학적 조성물은 제조 및 저장 조건하에 안정해야 하고, 따라서 바람직하게는 세균 및 진균 등의 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0143] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 분무 분말 등의 국소용으로 적합한 형태일 수 있다. 추가로, 당해 조성물은 경피 장치에서의 사용에 적합한 장치일 수 있다. 이들 제형은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사용하여 통상의 처리 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 크림 또는 연고는 친수성 물질 및 물을 당해 화합물 약 5 내지 약 10중량%와 혼합하여 목적하는 조도를 갖는 크림 또는 연고를 제조함으로써 제조한다.
- [0144] 본 발명의 조성물은 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 혼합물은 단위 용량 좌제를 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당해 기술분야에 통상 사용되는 기타 재료를 포함한다. 좌제는 먼저 당해 조성물을 연화되거나 용융된 담체(들)와 혼합한 다음, 냉각시켜 주형 속에서 성형함으로써 편리하게 형성할 수 있다.
- [0145] 본 발명의 약제학적 조성물은 흡입 투여에 적합한 형태일 수 있다. 이러한 투여는 문헌[참조: 1) Particulate Interactions in Dry Powder Formulations for Inhalation, Xian Zeng et al, 2000, Taylor and Francis, 2) Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology, Anthony Hickey, 1992, Marcel Dekker, 3) Respiratory Drug Delivery, 1990, Editor: P.R. Byron, CRC Press]에 기재된 담체를 사용하는 형태일 수 있다.
- [0146] 상술된 담체 성분 이외에, 위에 기재된 약제학적 조성물은, 적합한 경우, 하나 이상의 추가의 담체 성분, 예를 들면, 희석제, 완충제, 향미제, 결합제, 표면활성제, 증점제, 활주제, 보존제(항산화제 포함) 등을 포함할 수 있다. 추가로, 다른 보조제를 포함하여 당해 제형을 의도된 수용체의 혈액과 등장성으로 되게 할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조할 수 있다.
- [0147] 일반적으로, 약 0.01mg/체중 Kg/1일 내지 약 150mg/체중 kg/1일 정도의 용량 수준이 상술된 증상의 치료에 유용하고, 또는 달리는 약 0.5mg 내지 약 10g/환자/1일이 유용하다. 예를 들면, 당뇨병은 당해 화합물을 1일당 체중 kg당 약 0.01 내지 약 100mg, 또는 달리는 1일당 환자당 약 0.5mg 내지 약 7g 투여함으로써 효과적으로 치료할 수 있다.
- [0148] 그러나, 특정한 환자에 대한 구체적인 투여량 수준은 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배뇨 속도, 약물 조합 및 특히 치료받는 당뇨병 환자의 질병 중증도를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 추가로, 본 발명의 화합물 및 이의 염은 고혈당증 증상이 예상될 때에 치료수준 이하로 예방학적으로 투여할 수 있다.
- [0149] 화학식 I의 화합물은 공지된 글루코키나제 활성화제와 비교하여, 예를 들면, 본원에 기재된 분석법에서 설명되는 바와 같이, 유리한 특성을 나타낼 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, 공지된 GK 활성화제와 비교하여, 기준 혈액 글루코스 수준(예: C57BL/6J 마우스)에 대해 개선된 K_m , V_{max} , EC_{50} , 최대 활성화(글루코스 농도 = 5mM) 및/또는 최대 혈액 글루코스 감소를 나타내거나, 다른 유리한 약력학적 특성을 나타낼 수 있다.
- [0150] 실험부
- [0151] 본 발명에 따라서, 화학식 Ia의 화합물은 다음 반응식 1에 설명된 프로토콜에 따라 제조할 수 있다.

반응식 1



[0152]

[0153]

위의 반응식 1에서,

[0154]

Q, T, R¹ 내지 R⁶, m 및 Δ은 위에 기재한 바와 같고, R¹¹은 C₀₋₄ 알킬이다.

[0155]

알데히드(II) 및 페닐아세트산 또는 에스테르(III)는 상업적으로 시판되고 있거나, 공지된 기술을 사용하여 용이하게 제조한다. Q가 방향족 또는 헤테로방향족 환인 경우, 화학식 IV의 화합물은 퍼킨 반응[참조: G. Karminski-Zamola et al., *Tetrahedron* **1982**, 38, 1329-1335]에 의해 제조할 수 있다. 이 반응에서, 화학식 II의 화합물을 카복실산 무수물, 예를 들면, 아세트산 무수물, 및 3급 아민 염기, 예를 들면, 트리에틸아민의 존재하에 환류 온도에서 페닐아세트산(III)(R¹¹ = C₀ 알킬)과 축합반응시켜 아크릴산(IV)을 수득할 수 있다. 또는, 화학식 IV의 화합물은 아민 염기(예: 피페리딘)의 영향하에 톨루엔 속에서 환류하에 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물(R¹¹ = C₀ 알킬)을 축합반응시켜 제조할 수 있다[참조: D. Deschenes et al., WO 01/46151]. Q가 헤테로사이클릭 환인 경우, -78℃에서, 예를 들면, 테트라하이드로푸란 속에서 강염기(예: 리튬 디이소프로필아민)에 의해 생성된 페닐아세트산 에스테르(III)(R¹¹ = C₁₋₄ 알킬)의 α-카바니온을 화학식 II의 화합물과 축합반응시켜 α,β-불포화 에스테르[참조: T. Severin et al. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 4760-4773]를 수득할 수 있고, 이를, 예를 들면, 수산화나트륨[참조: W. L. Corbett et al., WO 01/44216]을 사용하여 비누화시켜 화학식 IV의 화합물을 수득할 수 있다.

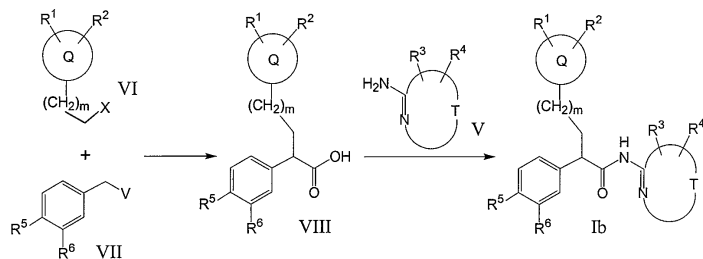
[0156]

α,β-불포화 카복실산(IV)은 다양한 커플링 조건, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 중의 중합체 지지된 카보디이미드-1-하이드록시벤조트리아졸을 20℃(대표적인 공정의 경우, http://www.argotech.com/PDF/resins/ps_carbodiimide.pdf 및 Argonaut Technologies, Inc.가 시판함, Foster City, California 참조)에서 사용하여, 대다수가 상업적으로 시판되는 헤테로방향족 아민(V)과 축합반응시킬 수 있다.

[0157]

화학식 Ib의 화합물은 다음 반응식 2에 기재된 경로에 의해 제조할 수 있다.

반응식 2



[0158]

[0159]

위의 반응식 2에서,

[0160]

Q, T, R¹ 내지 R⁶ 및 m은 위에 기재한 바와 같고,

[0161]

V는 CO₂R¹¹ 또는 CO₂CH₂Ph이고,

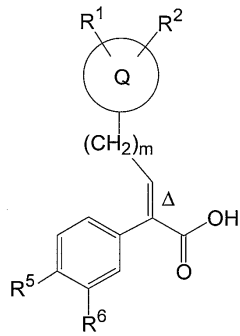
[0162]

X는 클로로, 브로모, 요오도 또는 -OSO₂R¹²(여기서, R¹¹은 위에 기재한 바와 같고, R¹²는 하나 이상의 불소로 임

의로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 또는 임의로 치환된 아릴이다)이다.

- [0163] 할라이드 및 설포네이트 에스테르(VI)는 상업적으로 시판되거나, 공지된 기술을 사용하여 용이하게 제조된다. 이들 알킬화제를, -78℃에서 테트라하이드로푸란 속에서 2 이상의 강염기(예: 리튬 디소프로필아미드) 당량으로 생성시킨 페닐아세트산(VII)의 디아니온과 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 직접 생성할 수 있다[참조: F. T. Bizzarro et al., WO 00/58293]. 또는, -78℃에서 테트라하이드로푸란 속에서 강염기(예: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드)[참조: L. Snyder et al., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7033-7037]에 의해 생성된 페닐아세트산 에스테르(VII)의 α-카바니온을 화학식 VI의 화합물로 알킬화시켜 α-치환된 에스테르를 수득한다. 예를 들면, 수성 메탄올 속에서 20℃에서 환류하에 수산화나트륨을 사용하여 이들 에스테르를 비누화시켜 카복실산(VIII)을 유도한다.
- [0164] 카복실산(VIII)은 다양한 커플링 조건, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 중의 중합체 지지된 카보디이미드-1-하이드록시벤조트리아졸을 20℃(대표적인 공정의 경우, http://www.argotech.com/PDF/resins/ps_carbodiimide.pdf 및 Argonaut Technologies, Inc.가 시판함, Foster City, California 참조)에서 사용하여 헤테로방향족 아민(V)과 축합반응시켜 아미드(Ib)를 수득한다.
- [0165] 화학식 Ib의 화합물은 아미드 카보닐 탄소, 아릴 환 및 Q 함유 측쇄를 상호 연결시키는 비대칭 탄소원자를 갖는다. 본 발명에 따르면, 비대칭 중심에서 바람직한 입체 배위는 (R)이다.
- [0166] 화학식 Ib의 화합물의 순수한 (R)- 또는 (S)-입체이성체를 분리하여야 하는 경우, 키랄 카복실산 전구체(VIII)의 라세미 혼합물을 통상의 화학적 수단에 의해 분리한 다음, 무시할 수 있는 라세미화를 유발하는 시약을 사용하여 거울상이성체적 순수한 카복실산을 화학식 V의 아민과 축합반응시킬 수 있다. 설명하면, 라세미체(VIII)를 키랄 옥사졸리딘은 유도체[참조: F. T. Bizzarro et al. WO 00/58293]와 축합반응시켜, 임의의 통상의 방법, 예를 들면, 컬럼 크로마토그래피로 분리할 수 있는 부분입체이성체 이미드의 혼합물을 생성한다. 순수한 이미드의 가수분해는 입체적으로 순수한 (R)- 및 (S)-카복실산을 제공하며, 이를, 키랄 중심의 라세미화를 최소화시키는 시약, 예를 들면, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트[참조: J. Coste et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208]을 사용하여 헤테로사이클릭 아민(V)과 축합반응시킴으로써 화학식 Ib의 거울상이성체적 순수한 (R)- 또는 (S)-아미드를 수득한다. 또는, 화학식 Ib의 아미드의 라세미체 혼합물은, 예를 들면, 다이셀 케미칼 인더스트리즈 리미티드(Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan)로부터 구입할 수 있는 키랄 정지상을 사용하는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다.
- [0167] 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 보다 상세한 설명은 실시예에 기재되어 있다.
- [0168] 화학식 I의 화합물은 단독으로, 또는 2개 이상, 예를 들면, 5 내지 1000개 화합물 및 보다 바람직하게는 10 내지 100개의 화학식 I의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조할 수 있다. 화합물 라이브러리는 "분리 및 혼합"의 조합 방법 또는 액상 또는 고상 화학을 사용하는 다중 평행 합성에 의해 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 공정을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0169] 화학식 I의 화합물의 합성 도중, 중간체 화합물 중의 불안정한 관능성 그룹, 예를 들면, 하이드록시, 카복시 및 아미노 그룹은 보호될 수 있다. 보호 그룹은 화학식 I의 화합물의 합성중의 임의의 단계에서 제거할 수 있거나, 화학식 I의 최종 화합물에 존재할 수 있다. 각종 불안정한 관능성 그룹을 보호시키는 방식 및 생성된 보호된 유도체를 분리하는 방법에 대한 포괄적인 언급은, 예를 들면, 문헌[참조: *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd edition]에 기재되어 있다.
- [0170] 위에 정의된 신규한 중간체는 본 발명의 범위에 또한 포함된다.
- [0171] 본 발명의 추가의 국면에 따르면, 화학식 IV의 화합물 및 GK 활성화제 합성에서의 이러한 화합물의 용도가 제공된다.

화학식 IV



[0172]

[0173]

[0174]

[0175]

[0176]

[0177]

[0178]

[0179]

[0180]

[0181]

[0182]

[0183]

[0184]

[0185]

위의 화학식 IV에서,

Q, R¹, R², R⁵, R⁶, m 및 Δ는 화학식 I에 대해 기재한 바와 같다.

바람직한 화학식 IV의 화합물은,

Q가 4-테트라하이드로피라닐이고,

R¹ 및 R²가 수소이고,

R⁵가 SO₂R⁸ 또는 SO₂NR⁹R¹⁰이고,

R⁶이 수소이고,

R⁸이 C₁₋₃ 알킬 그룹, C₃₋₅ 사이클로알킬 그룹 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹이고,

R⁹ 및 R¹⁰이 독립적으로 C₀₋₄ 알킬이고,

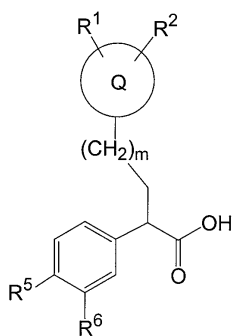
단 R⁹와 R¹⁰이 둘 다 수소로 나타내지는 않고,

m이 0이고,

Δ가 이중 결합이 (E)-배위를 가짐을 나타내는 것들이다.

본 발명의 추가의 국면에 따르면, 화학식 VIII의 화합물 및 GK 활성화제 합성에서의 이러한 화합물의 용도가 제공된다:

화학식 VIII



[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

위의 화학식 VIII에서,

Q, R¹, R², R⁵, R⁶ 및 m은 화학식 I에 대해 기재한 바와 같다.

바람직한 화학식 VIII의 화합물은,

- [0190] Q가 4-테트라하이드로피라닐이고,
- [0191] R^1 및 R^2 가 수소이고,
- [0192] R^5 가 SO_2R^8 또는 $SO_2NR^9R^{10}$ 이고,
- [0193] R^6 이 수소이고,
- [0194] R^8 이 C_{3-5} 사이클로알킬 그룹 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹이고,
- [0195] R^9 및 R^{10} 이 독립적으로 C_{0-4} 알킬이고,
- [0196] 단 R^9 와 R^{10} 이 둘 다가 수소를 나타내지는 않고,
- [0197] m이 0인 것들이다.
- [0198] 화학식 VI 및 화학식 VIII의 화합물에서 각종 치환체 그룹의 선택은 화학식 I의 화합물에 대해 위에 기재한 바와 같다.
- [0199] 화학식 IV 및 화학식 VIII의 구체적인 화합물은 제조예에 기재한 것들이 포함된다.
- [0200] 본 발명의 추가의 국면에 따르면, 5-플루오로티아졸-2-일아민 또는 이들의 아미드 또는 산 부가염이 제공된다. 특히, 본 발명은 이러한 화합물의 아미드 및 산 부가염을 제공한다. 적합한 산 부가염에는 무기 및 유기 산으로 형성된 것들이 포함된다. 이러한 산에는, 예를 들면, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 플루오르화수소의 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무친산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 트리플릭산 등이 포함된다. 특히 바람직하게는, 하이드로할라이드 염, 특히 하이드로클로라이드이다. 5-플루오로티아졸-2-일아민의 아미드 및 산 부가염은 화학식 I의 화합물을 합성하기 위한 중간체로서 유용할 수 있거나, 자체로 GK 활성화제로서 작용하여 고혈당증 및 II형 당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료에 사용할 수 있다.
- [0201] 본 명세서에 인용된 특허 및 특허원을 포함하는 모든 공개문헌은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 각각의 개별적인 공개문헌이, 완전하게 기재된 참조로서 구체적이고 개별적으로 인용되는 것처럼 본원에서 참조로서 인용된다.
- [0202] 재료 및 방법
- [0203] 마이크로파 반응은 100W에서 CEM 익스플로러 시스템에서 수행한다. 컬럼 크로마토그래피는, 달리 명시하지 않는 한, SiO_2 (40 내지 63메쉬)로 수행한다. LCMS 데이터는 2가지 방법중 하나를 사용하여 취득한다: 방법 A: 0.1% HCO_2H 를 함유하는 (H_2O 중의 5% MeCN)-MeCN 용액으로 6분에 걸쳐 용출시키는 워터 시메트리 3.5 μC_{18} 컬럼 (2.1 $\times$ 30.0mm, 유속 = 0.8mL/분) 및 220nm에서 UV 검출. 구배 정보: 0.0 - 1.2분: 100%(H_2O 중의 5% MeCN); 1.2 - 3.8분: 10% 이하로 경사(H_2O 중의 5% MeCN)-90% MeCN; 3.8 - 4.4분: 10%에서 유지(H_2O 중의 5% MeCN)-90% MeCN; 4.4 - 5.5분: 100%MeCN 이하로 경사; 5.5 - 6.0분: 100%(H_2O 중의 5% MeCN)으로 반환. 방법 B: 0.1% HCO_2H 를 함유하는 (H_2O 중의 5% MeCN)-MeCN 용액(4:1 내지 1:4)으로 2.95분에 걸쳐 용출시키고 다이오드 정렬 검출을 사용하는 페노메넥스 머큐리 루나(Phenomenex Mercury Luna) 3 μC_{18} 컬럼(2.0 $\times$ 10.0mm, 유속 = 1.5mL/분). 방법 A 및 방법 B 둘 다의 질량 스펙트럼은 포지티브(ES^+) 이온 또는 네가티브 이온(ES^-) 방식으로 전자분무 이온화 공급원을 사용하여 취득한다. 대기압 화학 이온화(Atmospheric Pressure Chemical Ionisation; APCI) 스펙트럼은 피니간맷(FinniganMat) SSQ 7000C 장치로 취득한다. 다음 화합물의 합성은 앞에 보고되어 있다: 2-아미노-5-클로로-4-메틸티아졸: S. Kyoichi et al. EP 412404; 2-아미노-5-포틸티아졸: M.D. Frishberg US Patent No. 4,225,718; 5-아미노-[1,2,4]-티아디아졸 하이드로클로라이드: Y. Yoshida et al. Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 2317-2335; 2-클로로메틸티오펜: G. Norcini et al. US Patent No. 5,716,943; 에틸(4-머캅토

페닐)아세테이트: F. Gadiant Ger. Offen. 2442979; 에틸 4-(메틸설파닐페닐)아세테이트: M. Kiuchi et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 2946-2961; 에틸(4-프로필설파닐페닐)아세테이트: N.P. Buu-Hoi et al. Chim. Ther. 1967, 2, 39-48; 에틸(4-[1,2,3]티아졸-1-일페닐)아세테이트: G. Biagi et al. Farmaco Ed. Sci. 1988, 43, 597-611; 에틸(4-[1,2,4]티아졸-1-일페닐)아세테이트: M. Artico et al. Eur. J. Med. Chem. **1992**, 27, 219-228; (3-플루오로-4-메틸설파닐페닐)아세트산: L. B. Snyder and Z. Zheng WO 00/10566; 4-요오도메틸테트라하이드로피란: D. J. Anderson et al. WO 95/30670; 4-요오도테트라하이드로피란: Heuberger and Owen J. Chem. Soc. **1952**, 910-913; 메틸 (3-브로모-4-메틸설파닐페닐) 아세테이트: F. T. Bizzarro et al. WO 00/58293; 메틸 4-3급-부톡시카보닐메틸벤조에이트: F. Agnelli and G. A. Sulikowski Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 8807-8810; (4-메틸설파닐메틸페닐)아세트산: T. Tanaka et al. JP 54079247; (3R)-3-(토실옥시)테트라하이드로푸란: A. Bouzide et al. Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 8781-8783; (3S)-3-(토실옥시)테트라하이드로푸란: F. J. A. Hundscheid et al. Tetrahedron **1987**, 43, 5073-5088; 3-(토실옥시)옥세탄: K. Baum et al. J. Org. Chem. **1983**, 48, 2953-2956. (E)-2-페닐-3-티오펜-2-일 아크릴산은 메이브릿지(Maybridge) (Tintagel, UK)로부터 구입한다.

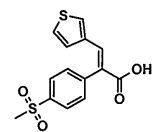
[0204]

약어 및 두문자어: Ac: 아세틸; i-Am: 이소펜틸; ATP: 아데노신 5'-트리포스페이트; BOP: 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트; n-Bu: n-부틸; t-Bu: 3급-부틸; Bz: 벤조일; dba: 디벤질리덴아세톤; DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민; DMAc: N,N-디메틸아세트아미드; DME: 1,2-디메톡시에탄; DMF: N,N-디메틸포름아미드; DMPU: 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘; DMSO: 디메틸설폭사이드; DPEPhos: 비스(2-디페닐포스피노페닐)에테르; EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드; Et: 에틸; FA: 중첩 활성화; GK: 글루코키나제; Glc: 글루코즈; G6P: 글루코즈-6-포스페이트; G6PDH: 글루코즈-6-포스페이트 데하이드로게나제; GST-GK: 글루타티온 S-트랜스퍼라제-글루코키나제 융합 단백질; HATU: O-(7-아지벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; HOBt: 1-하이드록시벤조트리아졸; IH: 이소헥산; i-Pr: 이소프로필; LDA: 리튬 디이소프로필아미드; LHMS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; mCPBA: 3-클로로퍼옥시벤조산; Me: 메틸; mp: 융점; NADP(H): β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트(환원됨); NBS: N-브로모석신이미드; Ph: 페닐; PS: 중합체 지지됨; R_F: 체류 인자; RT: 체류 시간; RT^A: 방법 A에 따르는 체류 시간; RT^B: 방법 B에 따르는 체류 시간; RP-HPLC: 역상-고성능 액체 크로마토그래피; TBA-OX: 테트라부틸암모늄 옥손; TFA: 트리플루오로아세트산; TFAA: 트리플루오로아세트산 무수물; TFFH: 플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트; THF: 테트라하이드로푸란.

실시예

[0205]

제조예 1: (E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티오펜-3-일아크릴산



[0206]

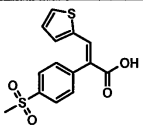
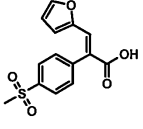
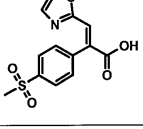
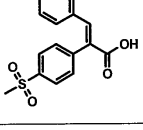
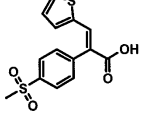
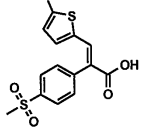
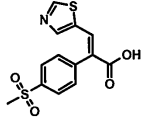
[0207]

PhMe(21ml) 중의 3-티오펜카복시알데히드(1.40ml, 15.0mmol), (4-메탄설폰닐페닐)아세트산(3.23g, 15.0mmol) 및 피페리딘(0.45ml, 4.5mmol)의 혼합물을 교반하면서 16시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각시 PhMe를 반응용기의 기저에 침강된 유상 고체로부터 따라내었다. 이 고체를 1M HCl(60ml)과 EtOAc(400ml) 사이에서 분별한 다음, 수성 상을 EtOAc(60ml)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층들을 H₂O(60ml)로 세척한 다음, 포화 수성 Na₂CO₃(100ml)과 진탕시켰다. 수득한 에멀전을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 유기 층을 포화 수성 Na₂CO₃(2×100ml)로 추가로 추출하였다. 합한 수성 층들을 Et₂O(80ml)로 세척한 다음, 셀라이트를 통하여 여과하고, AcOH로 조심스럽게 산화시켜 pH를 4로 조절하였다. 형성된 회백색 침전물을 회수하고, H₂O로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다: m/z (ES⁺) = 634.2 [2M + NH₄]⁺.

[0208]

제조예 1에 기재된 바와 같이 (4-메탄설폰닐페닐)아세트산을 적합한 헤테로방향족 알데히드로 피페리딘 촉매된 축합반응시켜 몇 가지 기타 아크릴산을 제조하였다(표 1).

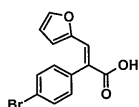
표 1

제조예	구조식	명칭	m/z (ES^+)
2		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티오펜-2-일카복실산	634.1 [$2M + NH_4$] ⁺
3		(<i>E</i>)-3-푸란-2-일 2-(4-메탄설폰닐페닐)아크릴산	310.1 [$M + NH_4$] ⁺
4		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티아졸-2-일카복실산	310.2 [$M + H$] ⁺
5		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-피리딘-3-일카복실산	345.1 [$M + MeCN + H$] ⁺
6		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(5-메틸티오펜-2-일)아크릴산	340.1 [$M + NH_4$] ⁺
7		(<i>E</i>)-3-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)아크릴산	360.0 [$M + NH_4$] ⁺
8		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티아졸-5-일카복실산	310.1 [$M + H$] ⁺

[0209]

[0210] 제조예 9: (*E*)-2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일아크릴산

[0211]



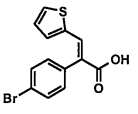
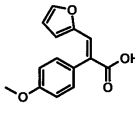
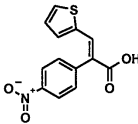
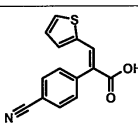
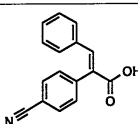
[0212]

4-브로모페닐아세트산(12.90g, 60.0mmol), 2-푸란카복스알데히드(6.0ml, 72.0mmol), NEt_3 (12.0ml, 86.4mmol) 및 Ac_2O (12.0ml, 127.2mmol)의 혼합물을 1¼시간 동안 교반하면서 140℃(욕)에서 가열하였다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시킨 다음, 2M HCl(30ml)로 처리하여 pH를 1로 조절하였다. 고체를 용액으로부터 침전시켰다. 이 고체를 Et_2O (500ml)로 추출하였다. Et_2O 층을 H_2O (100ml)로 세척한 다음, 5% w/v 수성 Na_2CO_3 용액(5×100ml)으로 추출하였다. 수성 추출물을 Et_2O (2×50ml)로 세척한 다음, AcOH로 조심스럽게 pH 6으로 산성화시켰다. 생성된 크림색 고체를 회수하고, H_2O 로 세척하고, MeOH- H_2O 로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 604.0 [$2M + NH_4$]⁺.

[0213]

제조예 9에 기재된 바와 같이 NEt_3 및 Ac_2O 를 사용한 퍼킨 축합물을 사용하여 적합한 아릴아세트산 및 (헤테로)방향족 알데히드로부터 기타의 아크릴산(표 2)을 제조하였다.

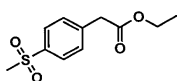
표 2

제조예	구조식	명칭	m/z (ES^+)
10		(<i>E</i>)-2-(4-브로모페닐)-3-티오펜-2-일 카복실산	636.1 [$2M + NH_4$] ⁺
11		(<i>E</i>)-3-푸란-2-일 2-(4-메톡시페닐)아크릴산	245.4 [$M + H$] ⁺
12		(<i>E</i>)-2-(4-니트로페닐)-3-티오펜-2-일 카복실산	568.2 [$2M + NH_4$] ⁺
13		(<i>E</i>)-2-(4-시아노페닐)-3-티오펜-2-일 카복실산	528.2 [$2M + NH_4$] ⁺
14		(<i>E</i>)-2-(4-시아노페닐)-3-페닐아크릴산	516.3 [$2M + NH_4$] ⁺

[0214]

[0215]

제조예 15: 에틸 (4-메탄설폰닐페닐)아세테이트



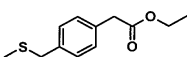
[0216]

[0217]

SOC1₂(8.2ml, 112.0mmol)를 EtOH(80ml) 중의 (4-메탄설폰닐페닐)아세트산(20.00g, 93.3mmol)의 현탁액에 -10℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃로 16시간 동안 가온시킨 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 수득한 용액을 수성 상의 pH가 중성이 될 때까지 H₂O로 세척하였다. EtOAc 용액을 포화 수성 Na₂CO₃로 추가로 세척한 다음, 건조시켰다(MgSO₄). 여과시키고 용매 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 284.1 [$M + MeCN + H$]⁺.

[0218]

제조예 16: 에틸 (4-메틸설파닐메틸페닐)아세테이트



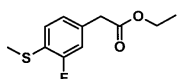
[0219]

[0220]

(4-메틸설파닐메틸페닐)아세트산(2.00g, 10.2mmol)을 제조예 15에 기재된 바와 같이 에스테르화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 242.2 [$M + NH_4$]⁺.

[0221]

제조예 17: 에틸 (3-플루오로-4-메틸설파닐페닐)아세테이트



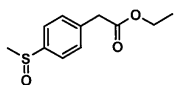
[0222]

[0223]

(3-플루오로-4-메틸설파닐페닐)아세트산(7.54g, 37.7mmol)을 제조예 15에 기재된 바와 같이 에스테르화시켜 표

제 화합물을 수득하였다: $RT^A = 3.62\text{min}$.

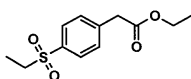
[0224] 제조예 18: 에틸 (4-메탄설파닐페닐)아세테이트



[0225]

[0226] *m*CPBA(순도 65% 3.82g, 22.2mmol)를 CH_2Cl_2 (70ml) 중의 에틸 4-(메틸설파닐페닐)아세테이트(4.66g, 22.2mmol)의 교반 용액에 조금씩 가하는 한편, 냉 H_2O 욕으로 냉각시켰다. 혼합물을 20°C 에서 4일 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na_2CO_3 으로 급냉시켰다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하고, 건조시켰다(MgSO_4). 여과시키고, 용매 증발시키고, 섬광 크로마토그래피시켜(IH-EtOAc, 1:1 내지 0:1) 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 227.0 [$M + \text{H}$] $^+$.

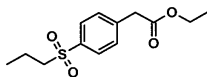
[0227] 제조예 19: 에틸 (4-에탄설파닐페닐)아세테이트



[0228]

[0229] 제조예 39에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 (4-머캅토펜)아세테이트(20g, 102mmol)를 EtI(9.8ml, 122mmol)로 알킬화시켜 에틸 (4-에틸설파닐페닐)아세테이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 225.2 [$M + \text{H}$] $^+$. 이 화합물(22.6g, 101mmol)을 제조예 22에 기재된 것과 유사한 프로토콜을 사용하여 *m*CPBA(222mmol)를 사용하여 산화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 298.2 [$M + \text{MeCN} + \text{H}$] $^+$.

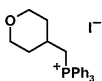
[0230] 제조예 20: 에틸 [4-(프로판-1-설파닐)페닐]아세테이트



[0231]

[0232] 제조예 22에 기재된 것과 유사한 프로토콜을 사용하여 에틸 (4-프로필설파닐페닐)아세테이트(20.0g, 83.9mmol)를 *m*CPBA (172.0mmol)를 사용하여 산화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 312.2 [$M + \text{MeCN} + \text{H}$] $^+$.

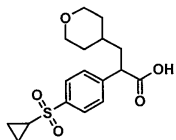
[0233] 제조예 21: 트리페닐(테트라하이드로피란-4-일메틸)포스포늄 요오다이드



[0234]

[0235] 무수 MeCN(10ml) 중의 4-요오도메틸테트라하이드로피란(3.43g, 15.2mmol)과 PPh_3 (3.98g, 15.2mmol)의 교반 용액을 환류하에 19시간 동안 가열하였다. 20°C 로 냉각하에 Et_2O (50ml)를 가하였다. 형성된 침전물을 회수하고, Et_2O (150ml)로 세척하고, 재결정화시켜(MeCN) 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 361.2 [M] $^+$.

[0236] 제조예 22: 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온산

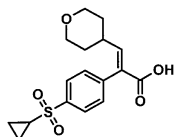


[0237]

[0238]

무수 CH_2Cl_2 (135ml) 중의 AlCl_3 (12.90g, 96.8mmol)의 교반된 현탁액을 0°C 에서 에틸 클로로옥소아세테이트(8.5ml, 76.0mmol)로 조금씩 처리하였다. 사이클로프로필 페닐 설파이드(10.0ml, 70.0mmol)를 1시간에 걸쳐 혼합물에 적가하는 한편, 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 20°C 로 가온시킨 다음, 추가로 70분 동안 교반하였다. 빙 냉 H_2O (35ml)를 냉각시 가하여 0°C 로 냉각시킨 다음, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 층을 분리한 다음, 수성 층을 추가의 CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 에틸 (4-사이클로프로필설파닐페닐)-옥소아세테이트를 수득하였다: $\text{RT}^{\text{B}} = 1.74\text{min}$. LHMDS(THF 중의 1.0M 용액 3.7ml, 3.7mmol)를 0°C 에서 무수 THF(5.6ml) 중의 트리페닐(테트라하이드로피란-4-일메틸)-포스포늄 요오다이드(제조예 21, 1.82g, 3.7mmol)의 교반 현탁액에 가하였다. 1시간 후, 무수 THF(4ml) 중의 에틸 (4-사이클로프로필설파닐페닐)옥소아세테이트(0.78g, 3.1mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 16시간에 걸쳐 20°C 로 가온시켰다. H_2O (7ml)를 가하여 0°C 로 냉각시켰다. 1M HCl을 가하여 pH를 6으로 조절한 다음, 혼합물을 20°C 에서 1시간 동안 교반하였다. THF를 진공하에 제거한 다음, Et_2O (35ml)를 가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하고, Et_2O 로 세척하였다. 수성 층을 분리하고, Et_2O ($3 \times 10\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 섬광 크로마토그래피시켜($\text{IH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2:1 내지 1:1, 이후 $\text{THF}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:99) 에틸 2-(4-사이클로프로필설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 333.2 [$M + \text{H}$] $^+$. 이러한 CH_2Cl_2 (35ml) 중의 티오에테르(609mg, 1.83mmol)의 교반 용액을 CH_2Cl_2 (15ml) 중의 mCPBA(992mg of 65% pure, 3.74mmol)의 용액으로 처리하였다. 16시간 후, 포화 수성 NaHCO_3 (25ml)을 가한 다음, 계속해서 5분 동안 교반하였다. 층들을 분리한 다음, 수성 상을 CH_2Cl_2 (20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 포화 수성 NaHCO_3 (25ml), H_2O (25ml) 및 염수(25ml)로 세척한 다음, 건조시켰다(MgSO_4). 여과 및 용매 증발시켜 에틸 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 382.2 [$M + \text{NH}_4$] $^+$. EtOAc(60ml) 중의 이 화합물(667mg, 1.83mmol)의 용액을 Pd(C상 10%, 424mg, 0.39mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 H_2 대기하에 3일 동안 교반한 후, 셀라이트로 여과시켰다. 셀라이트를 EtOAc(100ml)로 세척한 다음, 합한 여액을 농축시켜 에틸 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: R_f (CH_2Cl_2 -THF, 30:1) = 0.56. THF- H_2O (3:1, 20ml) 중의 이러한 에스테르(664mg, 1.81mmol)의 용액을 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (168mg, 4.00mmol)로 23시간 동안 교반하였다. THF를 감압하에 증발시킨 다음, 잔류물을 H_2O (10ml)로 희석하였다. 혼합물을 Et_2O ($2 \times 20\text{ml}$)로 세척한 후, 2M HCl(5ml)을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 잔류물을 EtOAc($3 \times 20\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 694.4 [$2M + \text{NH}_4$] $^+$.

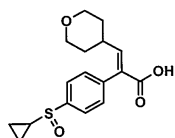
[0239] 제조예 23: (*E*)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산



[0240]

[0241] 에틸 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트(참조: 제조예 22, 3.44g, 9.44mmol)를 제조예 25에 기재된 공정을 사용하여 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 673.5 $[2M + H]^+$.

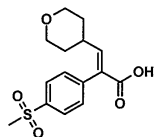
[0242] 제조예 24: (*E*)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산



[0243]

[0244] 제조예 18에 기재된 프로토콜을 사용하여 에틸 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 *m*CPBA로 부분 산화시켜 에틸 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 349.2 $[M + H]^+$. 이 에스테르(1.15g, 3.3mmol)를 제조예 25에 기재된 공정을 사용하여 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 641.4 $[2M + H]^+$.

[0245] 제조예 25: (*E*)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산



[0246]

[0247] LDA(*n*-C₇H₁₆-THF-PhEt 중의 1.8M 용액 24ml, 43.3mmol)를 무수 THF(100ml) 중의 DMPU(19ml, 153.0mmol)의 교반 용액에 -78℃에서 적가하였다. 30분 후, 무수 THF(42ml) 중의 에틸 (4-메탄설폰닐페닐)-아세테이트(제조예 15, 5.00g, 20.6mmol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반한 후, 무수 THF(25ml) 중의 테트라하이드로피란-4-카복스알데히드(2.36g, 20.6mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 20℃로 16시간 동안 가온시킨 후, 반응을 포화 수성 NH₄Cl(210ml)로 급냉시켰다. THF를 감압하에 제거한 다음, 잔류물을 EtOAc(3×250ml)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(1H-EtOAc, 7:3)시켜 (*E*)-에틸 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 356.2 $[M + NH_4]^+$. MeOH(30ml)와 1M NaOH(40ml, 40.0mmol) 중의 이러한 에스테르(6.46g, 19.1mmol)의 용액을 환류하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시켰다(MgSO₄). 여과 및 용매 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 621.3 $[2M + H]^+$.

[0248] 제조예 25에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 표 3a 및 3b에 기재된 아크릴산을 합성하였다.

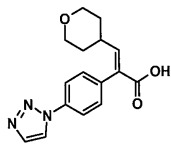
표 3a

제조예	구조식	명칭	m/z (ES^+)
26		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	653.3 [2 <i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
27		(<i>E</i>)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	621.3 [2 <i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

표 3b

28		(<i>E</i>)-2-(4-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	525.3 [2 <i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
29		(<i>E</i>)-2-(4-메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	557.3 [2 <i>M</i> + <i>H</i>] ⁺

제조예 30: (*E*)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일페닐)아크릴산



NaOEt(EtOH 중의 0.5M 용액 0.63ml, 0.32mmol)를 무수 DMSO(3ml) 중의 에틸 (4-[1,2,3]트리아졸-1-일페닐)아세테이트(730mg, 3.16mmol)와 테트라하이드로피란-4-카복스알데히드 (396mg, 3.47mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 후, AcOH로 처리하여 pH를 7로 조절하였다. EtOAc(30ml)를 가한 다음, 용액을 H₂O(2×10ml) 및 염수(10ml)로 세척한 후, 건조시켰다(MgSO₄). 여과시키고 용매 증발시키고 컬럼 크로마토그래피시켜(IH-EtOAc, 1:1) 에틸 3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일페닐)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 328.2 [*M* + *H*]⁺. 당해 에스테르(404mg, 1.23mmol)를 제조예 25에 기재된 바와 같이 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 300.2 [*M* + *H*]⁺.

페닐 아세트산 에스테르를 적합한 알데히드로 축합반응시킨 다음, 중간 α,β-불포화 에스테르를 비누화시키는 공정을 수반하는, 제조예 30에 상술한 방법을 사용하여 표 4a 및 4b에 기재된 아크릴산을 제조하였다.

표 4a

제조예	구조식	명칭	m/z (ES^+ 또는 ES^-)
31		(E)-2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	572.4 [2M + NH ₄] ⁺
32		(E)-2-(4-브로모페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	329.1 [M + NH ₄] ⁺
33		(E)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일페닐)아크릴산	300.2 [M + H] ⁺
34		(E)-3-(테트라하이드로티오피란-4-일)-2-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일페닐)아크릴산	316.1 [M + H] ⁺
35		(E)-3-tert-부틸 4-[2-카복시-2-(4-메탄설폰닐페닐)비닐]피페리딘-1-카복실레이트	427.0 [M + NH ₄] ⁺
36		(E)-2-(4-에탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	647.3 [2M - H] ⁻

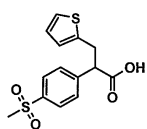
[0255]

표 4b

37		(E)-2-[4-(프로판-1-설폰닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산	337.0 [M - H] ⁻
----	--	---	-------------------------------

[0256]

[0257] 제조예 38: 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티오펜-2-일프로피온산

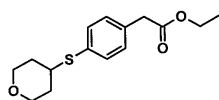


[0258]

[0259] DMPU(50ml, 413mmol)를 -78℃에서 무수 THF(250ml) 중의 LDA(*n*-C₇H₁₆-THF-PhEt 중의 1.8M 용액 65ml, 117mmol) 용액에 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하여 크림색 침전물을 수득하였다. 무수 THF(120ml) 중의 (4-메탄설폰닐페닐)아세트산(12.00g, 56mmol) 용액을 20분에 걸쳐 가하였다. 추가의 무수 THF(30ml)를 가한 다음, 점성의 황색 슬러리를 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 무수 THF(20ml) 중의 2-클로로메틸티오펜 (7.50g, 57mmol)과 PhMe (5.20g, 57mmol)의 용액으로 처리한 다음, -78℃에서 20분 동안 계속해서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃로 16시간에 걸쳐 가온시킨 후, H₂O(500ml)로 급냉시켰다. THF를 감압하에 제거한 다음, 12M HCl을 가하여 pH를 2로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(2×300ml)로 추출한 다음, 추출물을 H₂O(2×200ml)와 염수(2×100ml)로 세척한 후, 건조시켰다(MgSO₄). 여과시키고 용매 증발시키고 컬럼 크로마토그래피시켜

(IH-EtOAc, 3:2 0.5% AcOH 함유함) 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 638.3 [$2M + NH_4$] $^+$.

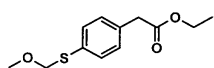
[0260] 제조예 39: 에틸 [4-(테트라하이드로피란-4-일설파닐)페닐]아세테이트



[0261]

[0262] NEt_3 (1.3ml, 9.0mmol)과 4-요오도테트라하이드로피란(1.93g, 9.0mmol)을 0℃에서 무수 DMF(10ml) 중의 에틸 (4-머캅토펜일)아세테이트(1.21g, 6.0mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 혼합물을 실온으로 3일에 걸쳐 가온시킨 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 Et_2O (100ml)와 포화 수성 NH_4Cl (50ml) 사이에서 분별하고, 수성 상을 Et_2O (45ml)로 추가로 추출하였다. 합한 에테르성 추출물을 H_2O (50ml), H_2O 포화 수성 Na_2CO_3 (1:1, 50ml) 및 염수(50ml)로 세척한 후, 건조시켰다($MgSO_4$). 여과시키고 용매 증발시키고 섬광 크로마토그래피시켜(IH- Et_2O , 10:1 내지 2:1) 표제 화합물을 수득하였다: R_f (IH- Et_2O , 2:1) = 0.31.

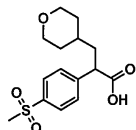
[0263] 제조예 40: 에틸 (4-메톡시메틸설파닐페닐)아세테이트



[0264]

[0265] 위의 제조예 39에 기재된 공정을 사용하여 당해 화합물을 제조하였다: R_f (IH- Et_2O , 10:1) = 0.19.

[0266] 제조예 41: 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0267]

[0268] LDA($n-C_7H_{16}$ -THF-PhEt 중의 1.8M 용액 38.9ml, 70.0mmol)를 무수 THF(150ml) 중의 DMPU(59.3ml, 490.3mmol) 용액에 -78℃에서 가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 무수 THF(50ml) 중의 에틸 (4-메탄설폰닐페닐)아세테이트(제조예 15, 16.97g, 70.0mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. -78℃에서 45분 동안 계속해서 교반한 다음, 무수 THF(40ml) 중의 4-요오도메틸테트라하이드로피란(19.00g, 84.0mmol) 용액을 가하였다. 혼합물을 20℃로 16시간에 걸쳐 가온시킨 다음, 1M HCl(70ml)로 급냉시켰다. THF를 감압하에 제거한 다음, 추가의 H_2O (40ml)를 가하고, 잔류물을 $EtOAc$ (2×250ml)로 추출하였다. $EtOAc$ 추출물을 건조시켰다($MgSO_4$). 여과시키고, 용매 증발시키고, 섬광 크로마토그래피시켜(IH- $EtOAc$, 9:1 내지 1:1) 에틸 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 698.3 [$2M + NH_4$] $^+$. MeOH(100ml)와 2M NaOH(62.5ml, 125.0mmol) 중의 당해 화합물(20.27g, 59.6mmol)의 용액을 환류하에 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거한 다음, 잔류 고체를 Et_2O (5×100ml)와 함께 분쇄시킨 후, H_2O (100ml)에 용해하였다. 수성 용액을 $EtOAc$ (50ml)로 세척하고, 2M HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, $EtOAc$ (2×1ℓ)로 추출하였다. 건조시킨 후($MgSO_4$), 여과하고 용매 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 642.3 [$2M + NH_4$] $^+$.

[0269] 적합한 에스테르를 4-요오도메틸테트라하이드로피란으로 알킬화시킨 다음, 생성물을 가수분해시키는 공정을 수반하는, 제조예 41에서 강조한 것과 유사한 방법을 사용하여 표 5a 및 5b에 나타난 카복실산을 제조하였다.

⚡ 5a

제도에	구조식	명칭	m/z (ES ⁺ 또는 ES ⁻)
42		3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-(4-트리플루오로메틸설파닐페닐)프로피온산	669.3 [2M + H] ⁺
43		2-(4-메톡시메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산	638.4 [2M + NH ₄] ⁺
44		3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-[4-(테트라하이드로피란-4-일설파닐)페닐]-프로피온산	351.2 [M + H] ⁺
45		2-(4-메틸설파닐메틸페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산	589.1 [2M + H] ⁺
46		2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산	576.4 [2M + NH ₄] ⁺
47		2-(3-플루오로-4-메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산	597.4 [2M + H] ⁺
48		2-(3-브로모-4-메탄설폴페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산	408.1 [M + NH ₄] ⁺

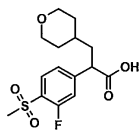
[0270]

5b

49		2-(4-에탄설폴로닐페닐)-3- (테트라하이드로피란-4-일)프로피온산	651.4 $[2M - H]^-$
----	--	---	-----------------------

[0271]

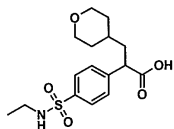
[0272] 제조예 50: 2-(3-플루오로-4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0273]

[0274] CH₂Cl₂ (20ml) 중의 2-(3-플루오로-4-메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조예 47, 598mg, 2.0mmol)의 교반 용액을 mCPBA(1.15g of 60% pure, 4.0mmol)로 처리하였다. 16시간 후, 용액을 여과한 다음, 여액을 컬럼 크로마토그래피(IH-EtOAc-AcOH, 320:80:1 내지 80:320:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 678.3 [$2M + NH_4$]⁺.

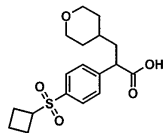
[0275] 제조예 51: 2-(4-에틸설파모일페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0276]

[0277] 에틸 (4-니트로페닐)아세테이트(25.0g, 119.5mmol)를 제조예 41에 기재된 프로토콜에 따라 4-요오도메틸테트라하이드로피란(32.4g, 143.4mmol)으로 알킬화시켜 에틸 2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 제조하였다: δ_H (CDCl₃): 1.21 (3H, t), 1.25-1.45 (3H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.79 (1H, t), 3.90-3.95 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 7.49 (2H, d), 8.19 (2H, d). 당해 화합물(6.55g, 18.1mmol)의 니트로 그룹을 실시예 145에 기재된 공정을 이용하여 환원시켜 에틸 2-(4-아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 278.2 [$M + H$]⁺. 당해 화합물(30.5g, 110mmol)을 제조예 59에 기재된 프로토콜을 사용하여 에틸 2-(4-클로로설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트로 전환시켰다. 무수 THF(100mℓ) 중의 설포닐 클로라이드(33.6g, 93.2mmol) 용액을 0℃에서 30분 동안 EtNH₂(THF 중의 2.0M 용액 116.5mℓ, 233.0mmol)에 가하였다. 혼합물을 20℃로 가온시킨 후, 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고, 이를 THF(3×50mℓ)로 세척하였다. 합한 THF 용액을 농축시켜 조 에틸 2-(4-에틸설파모일페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 370.2 [$M + H$]⁺. 제조예 41에서 개략한 공정을 이용하여 당해 에스테르(33.7g, 91.2mmol)를 가수분해시킨 다음, RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 342.2 [$M + H$]⁺.

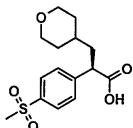
[0278] 제조예 52: 2-(4-사이클로부탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0279]

[0280] 실시예 161에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 (4-머캅토펜)아세테이트(9.5g, 48.4mmol)를 *n*-BuBr(7.84g, 58.1mmol)을 사용하여 알킬화시켜 에틸 (4-사이클로부틸설포닐페닐)아세테이트를 수득하였다: RT^A = 4.17min. 당해 화합물(18.5g, 73.9mmol)을 제조예 22에 기재된 것과 유사한 프로토콜을 사용하여 *m*CPBA(222mmol)로 산화시켜 에틸 (4-사이클로부탄설포닐페닐)아세테이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 283.2 [$M + H$]⁺. 당해 화합물(18.84g, 66.7mmol)을 제조예 30에 기재된 공정을 이용하여 테트라하이드로피란-4-카복살데히드(8.38g, 73.4mmol)로 축합반응시켜 에틸 2-(4-사이클로부탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 396.2 [$M + NH_4$]⁺. 제조예 22에 기재된 프로토콜을 사용하여 α, β 불포화 에스테르(13.00g, 34.4mmol)를 환원시켜 에틸 2-(4-사이클로부탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 381.2 [$M + H$]⁺. 당해 에스테르를 제조예 22에 개략한 공정을 사용하여 가수분해시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 370.2 [$M + NH_4$]⁺.

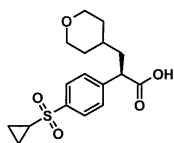
[0281] 제조예 53: (2*R*)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0282]

[0283] NEt_3 (15.4mL, 110mmol)을 0℃에서 무수 THF (300mL) 중의 2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로판산(제조예 41, 30.0g, 96.0mmol)의 교반 현탁액에 가하였다. 10분 후, 피발로일 클로라이드 (13.6mL, 110mmol)를 20분에 걸쳐 적가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 한편, *n*-BuLi(헥산 중의 2.5M 용액 45.3mL, 115mmol)를 -78℃에서 무수 THF (300mL) 중의 (*R*)-(+)-4-벤질-2-옥사졸리디논 (20.4g, 115mmol) 용액에 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 20℃로 2시간에 걸쳐 교반하였다. 이렇게 수득한 용액을 -78℃에서 위에서 언급한 혼합 무수물 용액에 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안, 이어서 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, H_2O (300mL)로 처리하였다. THF를 진공하에 제거한 다음, 잔류물을 EtOAc (3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 H_2O 로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 크로마토그래피 분리시켜 (EtOAc-*n*- C_6H_{14} , 1:2 내지 1:1) 2종의 생성물을 수득하였다: (1) (4*R*)-4-벤질-3-[(2*R*)-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)프로판노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온: mp 139-141℃ (Et₂O-THF로부터); (2) (4*R*)-4-벤질-3-[(2*S*)-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)프로판노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온: m/z (APCI⁺) = 472 [$M + \text{H}$]⁺. H_2O (400mL) 중의 LiOH (1.5g, 64mmol)와 35% 수성 H_2O_2 (14.5g, 128mmol) 용액을 0℃에서 THF- H_2O (3:1, 1.6ℓ) 중의 (4*R*)-4-벤질-3-[(2*R*)-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)프로판노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (15.1g, 10.9mmol)의 교반 용액에 40분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 잔류 산화제를 10% 수성 Na_2SO_3 으로 파괴시켰다. 혼합물을 Et₂O (4×300mL)로 세척하고, 10% HCl로 산성화시키고, EtOAc (3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. Et₂O-헥산과 함께 분쇄시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 217℃; 절대 배열은 X선 결정 분석으로 측정하였다.

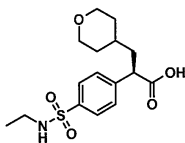
[0284] 제조예 54: (2*R*)-2-(4-사이클로프로판설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0285]

[0286] 표제 화합물 ($[\alpha]_D^{20}$ -48.8 ($c = 1.02$, CHCl_3))을 제조예 53에 기재된 프로토콜을 사용하여 2-(4-사이클로프로판설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조예 22)으로부터 수득하였다.

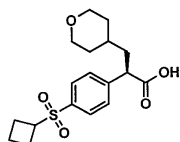
[0287] 제조예 55: (2*R*)-2-(4-에틸설파모일페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0288]

[0289] 제조예 53에 기재된 프로토콜을 사용함으로써 2-(4-에틸설파모일페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조예 51)으로부터 표제 화합물을 수득하였다. 이를 키랄 HPLC로 분석하였다: CHIRAL CEL OJ-R[®] (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan), 4.6mm ϕ × 15cm, CH_3CN -0.5M NaClO_4 (pH 2.0), 17:83, 0.5mL/min, UV 235nm, 25℃; RT (*R*) = 43.89min (RT (*S*) = 38.84min).

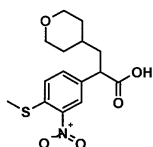
[0290] 제조예 56: 2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0291]

[0292] 제조예 53에 기재된 프로토콜을 사용함으로써 2-(4-사이클로부탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조예 52)으로부터 거울상이성체적으로 순수한 표제 화합물을 수득하였다. 이를 키랄 HPLC로 분석하였다: CHIRAL CEL OJ-R[®] (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan), 4.6mm $\phi \times 15$ cm, CH₃CN-0.5M NaClO₄ (pH 2.0), 17:83, 0.5ml/min, UV 235nm, 25°C; RT (R) = 82.69min (RT (S) = 78.63min).

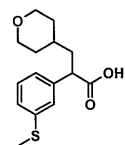
[0293] 제조예 57: 2-(4-메틸설파닐-3-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산



[0294]

[0295] (4-클로로-3-니트로페닐)아세트산(10.00g, 46.4mmol)을 위의 제조예 15에서 기재된 바와 같이 에스테르화시켜 에틸 (4-클로로-3-니트로페닐)아세테이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 285.2 [$M + MeCN + H$]⁺. 당해 에스테르(10.50g, 43.1mmol)를 제조예 41에 기재된 프로토콜을 사용하여 알킬화시켜 에틸 2-(4-클로로-3-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 342.1 [$M + H$]⁺. DMSO(50ml) 중의 당해 화합물(7.42g, 19.7mmol)의 용액을 NaSMe(1.52g, 21.6mmol)로 처리하였다. 혼합물을 20°C에서 5.5시간 동안, 이어서 50°C에서 2시간 동안 교반한 후, 분쇄시킨 얼음(500ml)으로 투입하였다. 얼음을 완전히 용융시킨 후, 혼합물을 EtOAc(250ml)와 H₂O(100ml) 사이에 분별하였다. 수성 상을 EtOAc(4 $\times$ 200ml)로 추가로 추출한 다음, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 여과시키고 용매 증발시키고 컬럼 크로마토그래피시켜(IH-EtOAc, 7:3) 에틸 2-(4-메틸설파닐-3-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 371.0 [$M + NH_4$]⁺. 당해 에스테르(7.48g, 19.2mmol)를 위의 제조예 22에 기재된 바와 같이 LiOH $\cdot$ H₂O로 가수분해시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 343.3 [$M + NH_4$]⁺.

[0296] 제조예 58: 2-(3-메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산

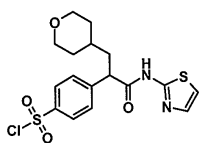


[0297]

[0298] 에틸 (3-니트로페닐)아세테이트(11.60g, 55.5mmol)를 제조예 30에 기재된 공정을 사용하여 테트라하이드로피란-4-카복스알데히드로 축합반응시켜 에틸 2-(3-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴레이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 628.3 [$2M + NH_4$]⁺. EtOH(80ml) 중의 당해 화합물(4.65g, 15.2mmol)의 용액을 EtOH(10ml)와 H₂O(1ml) 중의 Pd(C상 10%, 49mg, 0.46mmol)의 슬러리로 처리하였다. 혼합물을 H₂ 대기하에 24시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통하여 여과시켰다. 셀라이트를 EtOAc(5 $\times$ 50ml)로 세척한 다음, 합한 여액을 증발시켜 에틸 2-(3-아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 278.2 [$M + H$]⁺. DME(10ml) 중의 당해 화합물(2.77g, 10.0mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 *i*-AmONO(2.0 ml, 15.0mmol)와 MeSSMe(9.9ml, 110.0mmol)의 교반 혼합물에 가하였다. 온도를 45°C로 0.5시간 동안 상승시킨 다음, 85°C로 1.5시간

동안 상승시켰다. 냉각시, 용매를 감압하에 제거한 다음, 잔사를 EtOAc(60ml)에 용해시켰다. EtOAc 용액을 1M HCl(2×20ml), H₂O(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 여과시키고 용매 증발시키고 컬럼 크로마토그래피시켜 (CH₂Cl₂-Et₂O, 1:0 내지 99:1) 에틸 2-(3-메틸설파닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오네이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 309.2 [$M + H$]⁺. 당해 에스테르를 제조예 22에 개략한 프로토콜에 의해 LiOH·H₂O로 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 561.3 [$2M + H$]⁺.

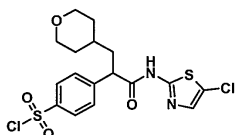
[0299] 제조예 59: 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]-벤젠설포닐 클로라이드



[0300]

[0301] 2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조예 46, 10.40g, 37.2mmol)을 실시예 65에 기재된 공정을 사용하여 티아졸-2-일아민으로 축합반응시켜 2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드를 수득하였다: m/z (ES^+) = 362.1 [$M + H$]⁺. 당해 화합물(6.55g, 18.1mmol)의 니트로 그룹을 실시예 145에 기재된 공정을 이용하여 환원시켜 2-(4-아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드를 수득하였다: m/z (ES^+) = 332.1 [$M + H$]⁺. H₂O(20ml) 중의 NaNO₂(2.11g, 30.5mmol) 용액을 0℃에서 위의 아닐린(9.40g, 28.4mmol), 12M HCl (30ml) 및 H₂O (30ml)의 교반 혼합물에 서서히 가하였다. 1시간 후, 수득한 디아조늄 염 용액을 미리 SO₂로 포화시킨 AcOH(64.5ml)와 H₂O(3.2ml) 중의 CuCl₂·2H₂O(1.29g, 7.6mmol)의 혼합물에 15분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, H₂O(200ml)로 처리하고, EtOAc(300 + 150ml)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 H₂O(2×200ml)로 세척하고, 여과하고, 건조시켰다(MgSO₄). 여과시키고 용매 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 466.1 [$M + MeCN + H$]⁺.

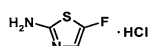
[0302] 제조예 60: 4-[1-(5-클로로티아졸-2-일카바모일)-2-(테트라하이드로피란-4-일)에틸]벤젠설포닐 클로라이드



[0303]

[0304] 제조예 59에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여, 2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조예 46, 9.74g, 34.9mmol)을 표제 화합물로 전환시켰다: δ_H (CDCl₃): 1.25-1.50 (3H, m), 1.55-1.70 (2H, br), 1.80-1.85 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.65 (2H, d), 8.00 (2H, d).

[0305] 제조예 61: 5-플루오로티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드

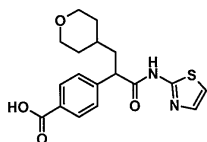


[0306]

[0307] NEt₃(63.4ml, 455mmol)을 CH₂Cl₂(1.5 l) 중의 5-브로모티아졸-2-일아민 하이드로브로마이드(102.7g, 379mmol)의 교반 현탁액에 가하였다. 1시간 후, TFAA(64.2ml, 455mmol)를 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 20℃로 1시간에 걸쳐 가온시킨 후, 추가로 2시간 동안 교반하였다. H₂O(600ml)를 가하고, 수득한 침전물을 회수하였다. 여액의 수성 층을 분리하고 CHCl₃(3×300ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고,

건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 회수한 침전물 및 잔류 고체를 합하고, $\text{EtOAc-n-C}_6\text{H}_{14}$ 로 분쇄시켜 *N*-(5-브로모티아졸-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 수득하였다: δ_{H} (CDCl_3): 7.45 (1H, s), 13.05 (1H, br). *n*-BuLi(헥산 중의 1.58M 용액 253ml, 403mmol)를 -78°C 에서 50분에 걸쳐 무수 THF (1.3 l) 중의 위의 아미드(50.0g, 183mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 1.5시간 후, 무수 THF(250ml) 중의 *N*-플루오로벤젠설폰 이미드(86.0g, 275mmol) 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, -30°C 로 가온시켰다. H_2O (300ml)를 가하고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 고체를 회수하고, 셀라이트를 Et_2O (400ml)와 H_2O (400ml)로 세척하였다. 여액의 유기 층을 분리하고 물($2 \times 400\text{ml}$)로 추출하였다. 합한 수성 상을 Et_2O (400ml)로 세척한 후, 2M HCl로 pH 6.5로 산성화시키고 $\text{EtOAc}(2 \times 400\text{ml})$ 로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $\text{H}_2\text{O}(2 \times 400\text{ml})$ 와 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO_4) 여과하고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc-n-C}_6\text{H}_{14}$, 1:3 내지 1:2)시켜 *N*-(5-플루오로티아졸-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 수득하였다: δ_{H} (CDCl_3): 7.13 (1H, d). AcCl (12.6ml, 175mmol)을 0°C 에서 MeOH (300ml) 중의 이러한 아미드(15.7g, 73mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 혼합물을 20°C 에서 30분 동안 교반하고, 환류하에 1시간 동안 가열하고, 최종적으로 진공하에 농축시켰다. 잔류 고체를 THF로 분쇄시키고 표제 화합물을 수득하였다: δ_{H} (D_2O): 7.00 (1H, d).

[0308] 제조예 62: 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤조산

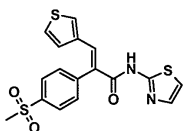


[0309]

[0310] 메틸 4-3급 부톡시카보닐메틸벤조에이트(1.71g, 6.84mmol)를 제조예 41에 기재된 방법을 사용하여 4-요오도메틸 테트라하이드로피란(1.86g, 8.21mmol)으로 알킬화시켜 메틸 4-[1-3급 부톡시카보닐-2-(테트라하이드로피란-4-일)에틸]벤조에이트를 수득하였다: $\text{RT}^{\text{A}} = 3.86\text{min}$. CH_2Cl_2 (5ml) 중의 당해 화합물(1.37g, 3.94mmol)의 용액을 0°C 에서 10분에 걸쳐 $\text{TFA-CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1, 15ml)로 처리하였다. 혼합물을 20°C 에서 3시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PhMe 로 처리하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 당해 공정을 2회 반복하여 조 메틸 4-[1-카복시-2-(테트라하이드로피란-4-일)에틸]벤조에이트를 수득하였다. 당해 카복실산을 실시예 65에 개략한 프로토콜을 이용하여 티아졸-2-일아민으로 축합반응시켜 메틸 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤조에이트를 수득하였다: m/z (ES^+) = 375.2 [$M + \text{H}$] $^+$. 당해 에스테르(1.20g, 3.21mmol)를 제조예 22에 기재된 공정을 사용하여 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 로 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z ($\text{ES}^+ = 359.2$ [$M + \text{H}$] $^+$

[0311] 실시예 1

[0312] (*E*)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-*N*-티아졸-2-일-3-티오펜-3-일아크릴아미드



[0313]

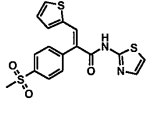
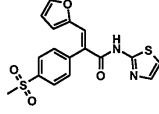
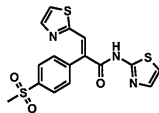
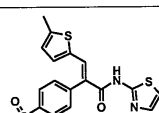
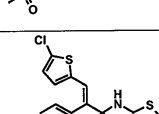
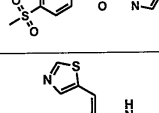
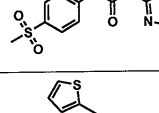
[0314] 무수 DMF 중의 PS-카보디이미드(688mg, $1.34 \mu\text{mol mg}^{-1}$ 충전, 922 μmol), (*E*)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티오펜-3-일아크릴산(제조예 1, 139mg, 450 μmol) 및 HOBt(84mg, 622 μmol)를 20°C 에서 15분 동안 교반하였다. 티아졸-2-일아민(32mg, 320 μmol)을 가한 다음, 혼합물을 20°C 에서 40시간 동안 교반한 후, 셀라이트로 여과하였다. 필터 케이크를 DMF(10ml), EtOAc (20ml) 및 CH_2Cl_2 (20ml)로 세척하였다. 용액을 합하고, 용매를 감압하에 제거

하고, 잔사를 EtOAc(50ml)에 용해시켰다. EtOAc 용액을 포화 수성 Na_2CO_3 ($3 \times 20\text{ml}$), H_2O (20ml) 및 염수(20ml)로 세척한 후, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과하고 용매 증발시키고 섬광 크로마토그래피(IH-EtOAc, 3:1 내지 1:3)시켜 표제 화합물을 수득하였다: $\text{RT}^{\text{A}} = 3.43 \text{ min}$; $m/z (\text{ES}^+) = 391.0 [M + H]^+$.

[0315]

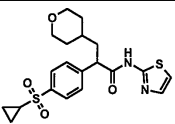
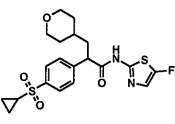
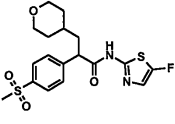
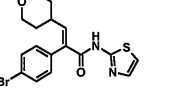
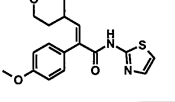
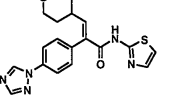
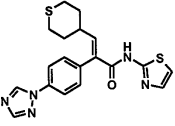
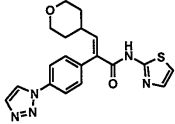
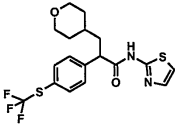
실시예 1에 개략한 바와 같이 적합한 카복실산을 티아졸-2-일아민을 사용하여 PS-카보디이미드-HOBt 중개된 축합반응시키는 공정을 사용하여 아래의 표 6a 내지 6e에 기재된 아미드를 합성하였다.

표 6a

실시예	구조식	명칭	RT (분)	$m/z (\text{ES}^+)$
2		(E)-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-N-티아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.45 ^[A]	391.0 [M + H] ⁺
3		(E)-3-푸란-2-일 2-(4-메탄설폰닐페닐)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.39 ^[A]	375.1 [M + H] ⁺
4		(E)-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-3,N-비스티아졸-2-일아크릴아미드	3.13 ^[A]	392.0 [M + H] ⁺
5		(E)-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-3-(5-메틸티오펜-2-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.56 ^[A]	405.1 [M + H] ⁺
6		(E)-3-(5-클로로티오펜-2-일)-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.63 ^[A]	466.1 [M + MeCN + H] ⁺
7		(E)-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-3-티아졸-5-일 N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.12 ^[A]	392.1 [M + H] ⁺
8		2-(4-메탄설폰닐페닐)-N-티아졸-2-일 3-티오펜-2-일프로피온아미드	3.41 ^[A]	434.1 [M + MeCN + H] ⁺

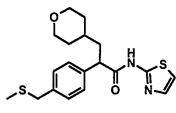
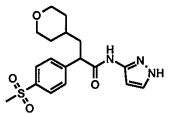
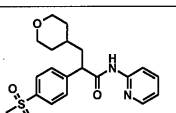
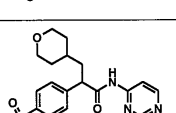
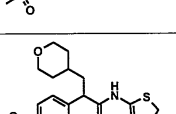
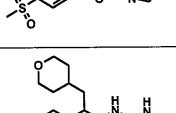
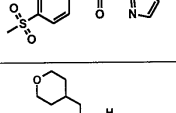
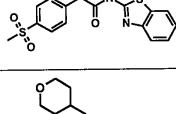
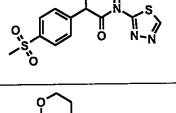
[0316]

표 6b

9		2-(4-사이클로프로판설폰닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.19 ^[A]	421.2 [M + H] ⁺
10		2-(4-사이클로프로판설폰닐-페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	1.50 ^[B]	439.0 [M + H] ⁺
11		N-(5-플루오로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.20 ^[A]	454.2 [M + MeCN + H] ⁺
12		(E)-2-(4-브로모페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.67 ^[A]	393.0 [M + H] ⁺
13		(E)-2-(4-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.52 ^[A]	345.2 [M + H] ⁺
14		(E)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일 2-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일페닐)-아크릴아미드	3.17 ^[A]	382.1 [M + H] ⁺
15		(E)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일 2-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일페닐)-아크릴아미드	3.45 ^[A]	398.1 [M + H] ⁺
16		(E)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일 2-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일페닐)-아크릴아미드	3.17 ^[A]	382.0 [M + H] ⁺
17		3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일 2-(4-트리플루오로메틸설폰닐-페닐)프로피온아미드	3.83 ^[A]	417.2 [M + H] ⁺

[0317]

표 6c

18		2-(4-메틸설파닐페닐)- 페닐)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)-N-티아졸-2- 일프로피온아미드	3.47 ^(A)	377.1 [M + H] ⁺
19		2-(4-메탄설폰닐페닐)-N- (1H-피라졸-3-일)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)프로피온아미드	2.90 ^(A)	378.1 [M + H] ⁺
20		2-(4-메탄설폰닐페닐)-N- 피리딘-2-일 3- (테트라하이드로-피란-4- 일)프로피온아미드	2.86 ^(A)	389.2 [M + H] ⁺
21		2-(4-메탄설폰닐페닐)-N- 피리미딘-4-일 3- (테트라하이드로피란-4- 일)프로피온아미드	2.89 ^(A)	390.2 [M + H] ⁺
22		N-(4,5-디하이드로티아졸- 2-일)-2-(4- 메탄설폰닐페닐)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)프로피온아미드	2.61 ^(A)	397.2 [M + H] ⁺
23		N-(1H-이미다졸-2-일)-2- (4-메탄설폰닐페닐)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)프로피온아미드	2.11 ^(A)	378.2 [M + H] ⁺
24		N-벤조티아졸-2-일 2-(4- 메탄설폰닐페닐)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)프로피온아미드	3.44 ^(A)	445.3 [M + H] ⁺
25		2-(4-메탄설폰닐페닐)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)-N-[1,3,4]티아디아졸-2- 일프로피온아미드	2.86 ^(A)	437.3 [M + MeCN + H] ⁺
26		2-(4-메탄설폰닐페닐)-N- (3-메틸-[1,2,4]티아디아졸- 5-일)-3- (테트라하이드로피란-4- 일)프로피온아미드	3.01 ^(A)	410.3 [M + H] ⁺

[0318]

표 6d

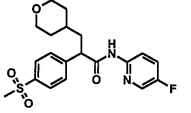
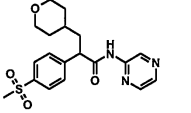
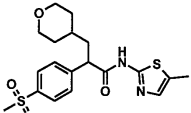
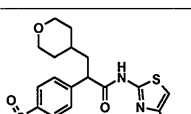
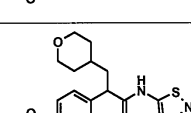
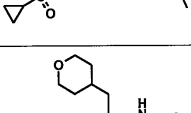
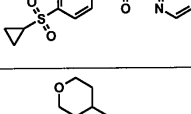
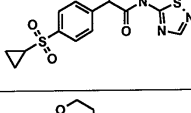
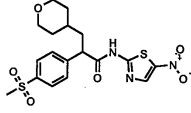
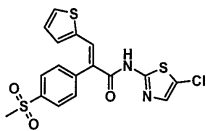
27		<i>N</i> -(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.19 ^[A]	407.2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
28		2-(4-메탄설폰닐페닐)- <i>N</i> -피라진-2-일 3-(테트라하이드로-피란-4-일)프로피온아미드	2.87 ^[A]	390.3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
29		2-(4-메탄설폰닐페닐)- <i>N</i> -(5-메틸티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.20 ^[A]	409.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
30		2-(4-메탄설폰닐페닐)- <i>N</i> -(4-메틸티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.15 ^[A]	409.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
31		2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)- <i>N</i> -(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.19 ^[A]	436.3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
32		2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)- <i>N</i> -피라진-2-일 3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.06 ^[A]	416.3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
33		2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)- <i>N</i> -[1,2,4]티아디아졸-5-일프로피온아미드	3.20 ^[A]	422.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
34		(<i>E</i>)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)- <i>N</i> -티아졸-2-일아크릴아미드	3.14 ^[A]	460.2 [<i>M</i> + MeCN + <i>H</i>] ⁺

표 6e

35		2-(4-메탄설폰닐페닐)- <i>N</i> -(5-니트로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.36 ^[A]	481.3 [<i>M</i> + MeCN + <i>H</i>] ⁺
----	---	--	---------------------	---

실시예 36

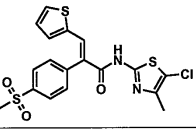
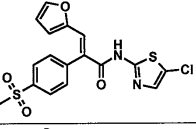
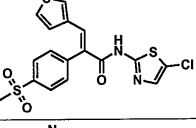
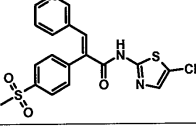
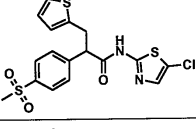
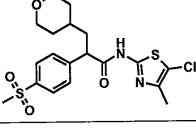
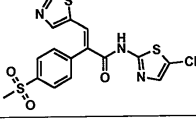
(*E*)-*N*-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-티오펜-2-일아크릴아미드



[0324] 무수 DMF(5mℓ) 중의 (E)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-티오펜-2-일아크릴산(제조예 2, 309mg, 1.0mmol), HATU(813mg, 2.1mmol), 5-클로로티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드(258mg, 1.5mmol) 및 DIPEA(0.71mℓ, 4.0mmol) 용액을 60℃에서 2분 동안 교반하면서 극초단파 조사하에 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 다음, 잔류물을 CH₂Cl₂(60mℓ)와 1M HCl(60mℓ) 사이에서 분별하였다. 유기 층을 분리하고 1M HCl(60mℓ), H₂O(60mℓ), 포화 수성 Na₂CO₃(2×60mℓ), H₂O(60mℓ) 및 염수(60mℓ)로 세척한 후 건조시켰다(Na₂SO₄). 여과하고 용매 증발시키고 섬광 크로마토그래피(IH-EtOAc, 4:1 내지 2:3)시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT^A = 3.77min; m/z (ES⁺) = 466.1 [M + MeCN + H]⁺.

[0325] 실시예 36에 개략된 티아졸-2-일아민을 사용한 적합한 카복실산의 극초단파 중개된 축합을 또한 사용하여 아래의 표 7에 기재된 아미드를 제조하였다.

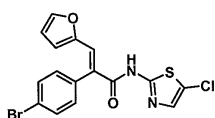
표 7

실시예	구조식	명칭	RT ^A (분)	m/z (ES ⁺)
37		(E)-N-(5-클로로-4-메틸티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.93	480.1 [M + MeCN + H] ⁺
38		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-푸란-2-일 2-(4-메탄설포닐페닐)아크릴아미드	3.78	450.1 [M + MeCN + H] ⁺
39		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-티오펜-3-일아크릴아미드	3.77	466.1 [M + MeCN + H] ⁺
40		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-피리딘-3-일아크릴아미드	3.27	461.2 [M + MeCN + H] ⁺
41		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-티오펜-2-일프로피온아미드	3.75	468.1 [M + MeCN + H] ⁺
42		N-(5-클로로-4-메틸티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.66	484.1 [M + MeCN + H] ⁺
43		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-티아졸-5-일아크릴아미드	3.55	467.1 [M + MeCN + H] ⁺

[0326]

[0327] 실시예 44

[0328] (E)-2-(4-브로모페닐)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-푸란-2-일아크릴아미드



[0329]

[0330] 무수 CH₂Cl₂(100mℓ) 중의 (E)-2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일아크릴산(제조예 9, 4.10g, 14.0mmol)과 옥살릴 클로라이드(2.5mℓ, 28.0mmol)의 현탁액을 무수 DMF(25mℓ)의 촉매량으로 처리하였다. 수득한 용액을 20℃에서 4시

간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. CH_2Cl_2 (50mℓ)를 잔사에 가한 다음, 용매를 감압하에 증발시켜 2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일아크릴로일 클로라이드를 갈색 고체로서 수득하였다. 무수 THF(1mℓ) 중의 당해 산 클로라이드(343mg, 1.1mmol) 용액을 무수 THF(1mℓ) 중의 5-클로로티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드(171mg, 1.0mmol) 및 NEt_3 (0.56mℓ, 4.0mmol)의 용액에 가하였다. 현탁액을 20℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 (10mℓ)와 포화 수성 NaHCO_3 (5mℓ) 사이에서 분별하였다. 유기층을 H_2O (5mℓ)와 염수(5mℓ)로 세척한 후, 농축시켰다. 수득한 고체를 MeOH로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: $\text{RT}^{\text{A}} = 4.39\text{min}$; m/z (ES^+) = 410.9 $[M + H]^+$.

[0331]

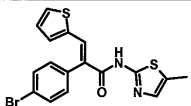
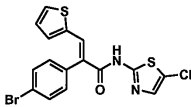
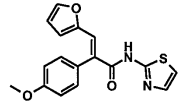
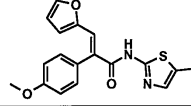
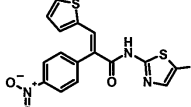
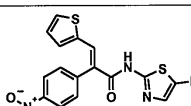
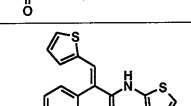
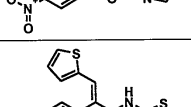
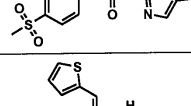
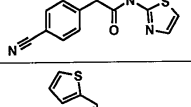
실시에 44에 나타난 바와 같이 적합한 산 클로라이드를 헤테로방향족 아민으로 축합반응시켜 몇가지 기타 엔아미드를 제조하였다. 이들 화합물을 아래 표 8a 내지 8c에 기재한다.

표 8a

실시에	구조식	명칭	RT^{A} (분)	m/z (ES^+)
45		(E)-2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일 N-피리미딘-4-일아크릴아미드	4.01	369.9 $[M + H]^+$
46		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-(5-브로모티아졸-2-일)-3-푸란-2-일아크릴아미드	4.41	454.9 $[M + H]^+$
47		(E)-2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일 N-티아졸-2-일아크릴아미드	4.09	377.0 $[M + H]^+$
48		(E)-2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일 N-(5-메틸티아졸-2-일)아크릴아미드	4.20	389.0 $[M + H]^+$
49		(E)-N-벤조티아졸-2-일 2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일아크릴아미드	4.44	427.0 $[M + H]^+$
50		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-3-푸란-2-일아크릴아미드	4.32	403.0 $[M + H]^+$
51		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-(5-브로모티아졸-2-일)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	4.55	470.9 $[M + H]^+$
52		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-티아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	4.15	393.0 $[M + H]^+$
53		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-[1,3,4]티아디아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.94	393.9 $[M + H]^+$

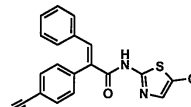
[0332]

표 8b

54		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-(5-메틸티아졸-2-일)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	4.31	407.0 [M + H] ⁺
55		(E)-2-(4-브로모페닐)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	4.48	426.9 [M + H] ⁺
56		(E)-3-푸란-2-일 2-(4-메톡시페닐)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.90	327.0 [M + H] ⁺
57		(E)-3-푸란-2-일 2-(4-메톡시페닐)-N-(5-메틸티아졸-2-일)아크릴아미드	4.06	341.0 [M + H] ⁺
58		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-니트로페닐)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	4.03	392.1 [M + H] ⁺
59		(E)-N-(5-브로모티아졸-2-일)-2-(4-니트로페닐)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	4.03	438.0 [M + H] ⁺
60		(E)-2-(4-니트로페닐)-N-티아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.74	358.1 [M + H] ⁺
61		(E)-N-(5-브로모티아졸-2-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.80	510.1 [M + MeCN + H] ⁺
62		(E)-2-(4-시아노페닐)-N-티아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.61	338.1 [M + H] ⁺
63		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-시아노페닐)-3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.96	372.0 [M + H] ⁺

[0333]

표 8c

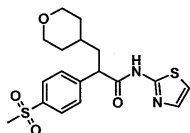
64		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-시아노페닐)-3-페닐아크릴아미드	4.25	366.0 [M + H] ⁺
----	---	---	------	-------------------------------

[0334]

[0335]

실시예 65

[0336] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드



[0337]

[0338] EDCI(80mg, 420 μ mol) 및 HOBt(56mg, 420 μ mol)을 무수 DMF(6ml) 중의 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조방법 41, 100mg, 320 μ mol)의 교반된 용액에 첨가했다. 15분 후, 당해 용액을 티아졸-2-일아민(38mg, 380 μ mol)으로 처리했다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 포화된 수성 Na₂CO₃로 분리시켰다. 유기층을 1M HCl로 세척했고, 건조시켰다(MgSO₄).

여과 및 용매 증발에 의해 표제 화합물을 수득했다:RT^A=3.16분; m/z(ES⁺)=436.2[M+MeCN+H]⁺.

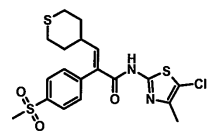
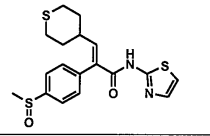
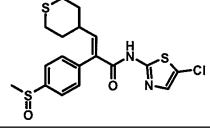
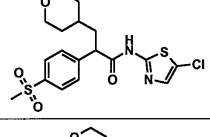
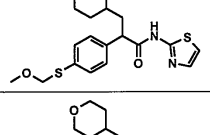
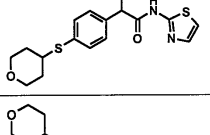
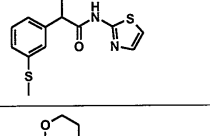
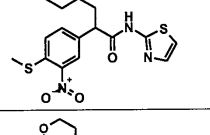
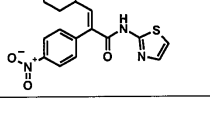
[0339] 실시예 65의 제조방법에 의해 예시된 공정은 또한 몇몇 다른 아미드를 제조하는데 사용됐다(표 9a 내지 9d).

표 9a

실시예	구조식	명칭	RT (분)	m/z (ES ⁺)
66		(E)-2-페닐-N-티아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.91 ^[A]	313.0 [M + H] ⁺
67		(E)-2-페닐-N-[1,3,4]티아디아졸-2-일 3-티오펜-2-일아크릴아미드	3.77 ^[A]	314.1 [M + H] ⁺
68		(E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.18 ^[A]	393.2 [M + H] ⁺
69		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-아크릴아미드	3.53 ^[A]	468.2 [M + MeCN + H] ⁺
70		(E)-N-(5-브로모티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-아크릴아미드	3.55 ^[A]	514.1 [M + MeCN + H] ⁺
71		(E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로티오피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.53 ^[A]	450.1 [M + MeCN + H] ⁺
72		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로티오피란-4-일)-아크릴아미드	3.91 ^[A]	484.0 [M + MeCN + H] ⁺

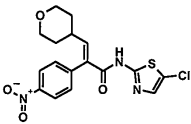
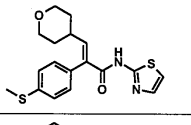
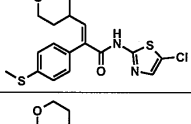
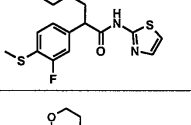
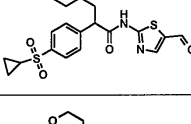
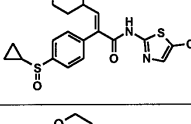
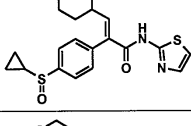
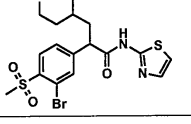
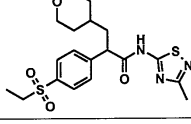
[0340]

표 9b

73		(E)-N-(5-클로로-4-메틸-티아졸-2-일)-2-(4-메탄-설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로-티오피란-4-일)아크릴아미드	3.95 ^[A]	498.2 [M + MeCN + H] ⁺
74		(E)-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-3-(테트라하이드로-티오피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	3.35 ^[A]	393.1 [M + H] ⁺
75		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로티오피란-4-일)-아크릴아미드	3.71 ^[A]	468.2 [M + MeCN + H] ⁺
76		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.57 ^[A]	470.3 [M + MeCN + H] ⁺
77		2-(4-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.51 ^[A]	393.2 [M + H] ⁺
78		3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-[4-(테트라하이드로피란-4-일설폴닐)페닐]-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.40 ^[A]	433.1 [M + H] ⁺
79		2-(3-메틸설폴닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.52 ^[A]	363.2 [M + H] ⁺
80		2-(4-메틸설폴닐-3-니트로-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.42 ^[A]	408.1 [M + H] ⁺
81		(E)-2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	1.51 ^[B]	360.0 [M + H] ⁺

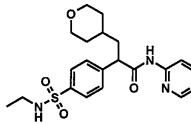
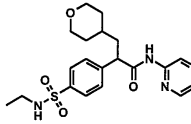
[0341]

표 9c

82		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	1.74 ^[B]	394.0 [M + H] ⁺
83		(E)-2-(4-메틸설파닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	1.61 ^[B]	361.0 [M + H] ⁺
84		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	1.86 ^[B]	395.0 [M + H] ⁺
85		2-(3-플루오로-4-메틸설파닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.52 ^[A]	381.2 [M + H] ⁺
86		2-(4-사이클로프로판설폰닐-페닐)-N-(5-포밀티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.22 ^[A]	490.2 [M + MeCN + H] ⁺
87		(E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-사이클로프로판설폰닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.39 ^[A]	437.2 [M + H] ⁺
88		(E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드	2.89 ^[A]	403.3 [M + H] ⁺
89		2-(3-브로모-4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.39 ^[A]	516.2 [M + MeCN + H] ⁺
90		2-(4-에탄설폰닐페닐)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.27 ^[A]	424.1 [M + H] ⁺

[0342]

표 9d

91		2-(4-에틸설파모일페닐)-N-피리미딘-4-일 3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.12 ^[A]	419.1 [M + H] ⁺
92		2-(4-에틸설파모일페닐)-N-피라진-2-일 3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.11 ^[A]	419.2 [M + H] ⁺

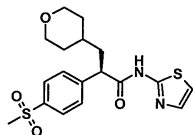
[0343]

[A] 방법 A를 사용하는 채류 시간, [B] 방법 B를 사용하는 채류 시간.

[0344]

실시예 93

[0345] (2R)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-(4-메탄설포닐페닐)-N-티아졸-2-일프로피온아미드



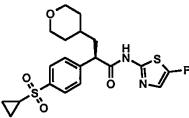
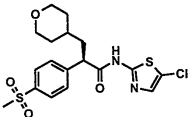
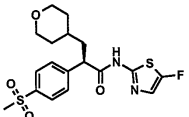
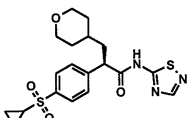
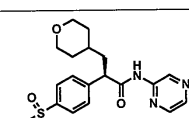
[0346]

[0347] 방법 A: 0℃에서 CH₂Cl₂(70ml) 중의 PPh₃(3.53g, 13.4mmol)의 교반된 용액에 NBS(882mg, 10.6mmol)을 첨가했다. 10분 후, (2R)-2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온산(제조방법 53, 2.80g, 9.0mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반시켰고, 20℃에서 30분 동안 교반시켰다. 티아졸-2-일아민(933mg, 9.3mmol) 및 피리딘(2.2ml, 18.8mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반시켰다. 용매 증발 후, 잔류물을 5% 수성 시트르산(100ml) 및 EtOAc(500ml)로 분리시켰다. 수성층을 추가로 EtOAc(200ml)에 의해 추출한 후, 결합된 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과했으며, 진공하에 농축시켰다. 크로마토렉스(Chromatorex[®]) NH-DM1020(Fuji Silysia Chemical, Ltd., Aichi-ken, Japan; 참조 [http://www.fuji-silysia.co.jp/e-f1100dx.htm])에서 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득했다: 융점 217℃; [α]_D²⁰ -51.5(c=1.00, CHCl₃).

[0348] 방법 B: 라세미체 2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 6 5)를 키랄 정지상 HPLC로 분리시켰다. 방법: 키랄 셀 오제이(CHIRAL CEL OJ[®])(Daicel Chemical Industrial, Ltd., Tokyo, Japan), 10cm ø×25cm, MeOH(100%), 189ml/분, UV 285nm, 25℃; RT(S)=21.7분; RT(R)=25.4분. 분석: 키랄 셀 오제이-알(CHIRAL CEL OJ-R[®])(Daicel Chemical Industrial, Ltd., Tokyo, Japan), 4.6mm ø×15cm, CH₃CN-0.5M NaClO₄(pH 2.0), 20:80, 0.5ml/분, UV 225nm, 25℃; RT(S)=11.53분; RT(R)=19.30분.

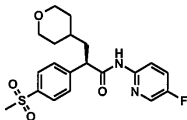
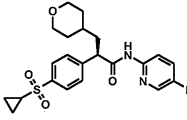
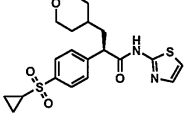
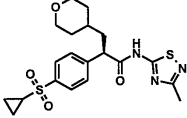
[0349] 실시예 93의 방법 A는 적절한 헤테로방향족 아민 및 순수한 거울상이성체 산으로부터 표 10a 및 10b에 열거된 화합물들을 수득하기 위해 사용됐다.

10a

실시 예	구조식	명칭	$[\alpha]_D^{20}$ (농도, 용매, 온도)	m/z (APCI ⁺)
94		(2R)-2-(4-사이클로프로판-설포닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-60.9 (c = 0.97, CHCl ₃ , 31°C)	439 [M + H] ⁺
95		(2R)-N-(5-클로로트리아졸-2-일)-2-(4-메탄-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-125.0 (c = 0.73, CHCl ₃ , 25°C)	429 [M + H] ⁺
96		(2R)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-2-(4-메탄-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-67.1 (c = 0.82, CHCl ₃ , 25°C)	413 [M + H] ⁺
97		(2R)-2-(4-사이클로프로판-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-[1,2,4]티아디아졸-5-일프로피온아미드	-71.9 (c = 0.93, CHCl ₃ , 30°C)	422 [M + H] ⁺
98		(2R)-2-(4-사이클로프로판-설포닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-52.3 (c = 0.99, CHCl ₃ , 28°C)	416 [M + H] ⁺

[0350]

⚡ 10b

99		(2R)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-메탄-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-54.0 ($c = 0.63$, CHCl_3 , 25°C)	407 [M + H] ⁺
100		(2R)-2-(4-사이클로프로판-설포닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-54.1 ($c = 1.05$, CHCl_3 , 22°C)	433 [M + H] ⁺
101		(2R)-2-(4-사이클로프로판-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	-53.7 ($c = 1.03$, CHCl_3 , 23°C)	421 [M + H] ⁺
102		(2R)-2-(4-사이클로프로판-설포닐페닐)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아다iazol-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	-52.0 ($c = 1.00$, CHCl_3 , 25°C)	436 [M + H] ⁺

[0351]

[0352]

실시에 93의 방법 A는 또한 적절한 헥세로방향족 아민 및 순수한 거울상이성체 산으로부터 표 11a 내지 11c에 열거된 화합물들을 제조하는데 사용됐다.

표 11a

실시예	구조식	명칭	RT ^A (분)	m/z (ES ⁺)
103		(2R)-2-(4-사이클로부탄-설포닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.29	430.2 [M + H] ⁺
104		(2R)-2-(4-사이클로부탄-설포닐페닐)-N-피리미딘-4-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.24	430.2 [M + H] ⁺

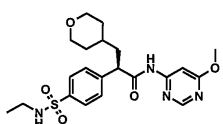
[0353]

표 11b

105		(2R)-2-(4-사이클로부탄-설포닐페닐)-N-이속사졸-3-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.49	419.2 [M + H] ⁺
106		(2R)-2-(4-사이클로부탄-설포닐페닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.22	432.2 [M + H] ⁺
107		(2R)-2-(4-사이클로부탄-설포닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.82	494.1 [M + MeCN + H] ⁺
108		(2R)-2-(4-에틸-설포닐페닐)-N-피라진-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.15	419.2 [M + H] ⁺
109		(2R)-2-(4-에틸-설포닐페닐)-N-피리미딘-4-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.09	419.2 [M + H] ⁺
110		(2R)-2-(4-에틸-설포닐페닐)-N-피리딘-2-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.26	418.1 [M + H] ⁺
111		(2R)-2-(4-에틸-설포닐페닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.12	421.1 [M + H] ⁺
112		(2R)-2-(4-에틸-설포닐페닐)-N-(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드	3.26	439.1 [M + H] ⁺

[0354]

표 11c

113		(2R)-2-(4-에틸-3-(4-메톡시페닐)-5-(4-(4-에틸-1H-테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.54	449.1 [M+H] ⁺
-----	---	--	------	-----------------------------

[0355]

[0356] 실시예 114

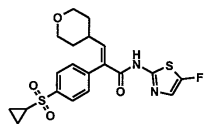
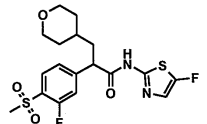
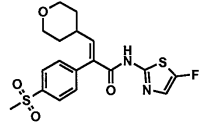
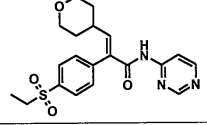
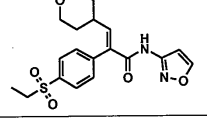
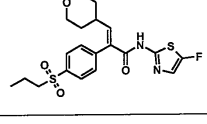
[0357] (E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드

[0358]

[0359] TFFH(283mg, 1.07mmol) 및 DIPEA(373μmol, 2.14mmol)를 무수 CH₂Cl₂(18mℓ) 중의 (E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산(제조방법 23, 300mg, 0.89mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 30분 후, 당해 용액을 전체적으로 30분에 걸쳐 2-아미노-5-플루오로피리딘(200mg, 1.78mmol)으로 처리하고, 16시간 동안 추가로 교반시켰다. 용매 증발 및 RP-HPLC에 의한 정제에 의해 표제 화합물을 수득했다:RT^A=3.34분; m/z(ES⁺)=431.2[M+H]⁺.

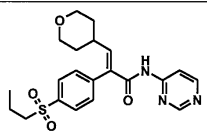
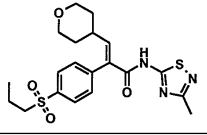
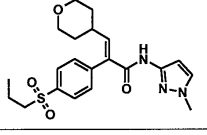
[0360] 실시예 114의 제조방법에 의해 예시된 공정은 또한 몇몇 다른 아미드를 제조하는데 사용됐다(표 12a 및 12b).

표 12a

실시예	구조식	명칭	RT ^A (분)	m/z (ES ⁺)
115		(E)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.44	478.3 [M+MeCN+H] ⁺
116		2-(3-플루오로-4-메탄설폰닐페닐)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.28	472.3 [M+MeCN+H] ⁺
117		(E)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.24	452.3 [M+MeCN+H] ⁺
118		(E)-2-(4-에탄설폰닐페닐)-N-피리미딘-4-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.12	402.1 [M+H] ⁺
119		(E)-2-(4-에탄설폰닐페닐)-N-이소자졸-3-일-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.19	391.1 [M+H] ⁺
120		(E)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-[4-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.67	439.1 [M+H] ⁺

[0361]

표 12b

121		(E)-2-[4-(프로판-1-설포닐)페닐]-N-피리미딘-4-일 3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.29	416.1 [M+H] ⁺
122		(E)-N-(3-메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-2-[4-(프로판-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.44	436.1 [M+H] ⁺
123		(E)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[4-(프로판-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드	3.26	418.3 [M+H] ⁺

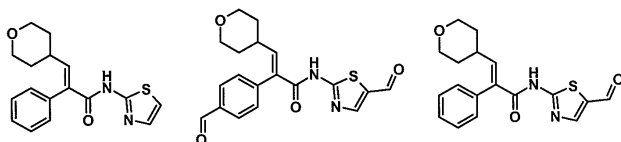
[0362]

[0363]

실시예 124, 실시예 125 및 실시예 126

[0364]

(E)-2-페닐-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드, (E)-2-(4-포밀페닐)-N-(5-포밀티아졸-2-일)-2-페닐-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드



[0365]

[0366]

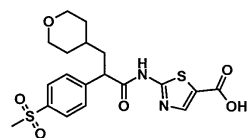
n-BuLi(헥산 중의 1.6M 용액 17ml, 27.2mmol)을 -78℃에서 무수 THF(100ml) 중의 (E)-2-(4-브로모페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드(실시예 12, 4.00g, 10.2mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 110분 후, 혼합물을 무수 DMF(5ml, 64.6mmol)로 처리하고, 30분에 걸쳐 20℃로 가열했다. 반응물을 1M HCl로 처리한 후, 감압하에서 THF를 증발시켰다. 수성상을 CH₂Cl₂로 추출한 후, CH₂Cl₂ 추출물을 건조시켰고(MgSO₄), 여과시켰으며, 농축시켰다. 잔류물을 Na₂S₂O₅ 용액과 함께 교반시켰다. 생성된 고형물을 수집했고, EtOAc로 분쇄시켰다. 이 후에, 당해 재료를 EtOAc에 현탁시킨 후, 포화된 수성 NaHCO₃을 교반시키면서 첨가했다. 층들을 분리한 후, 수성상을 EtOAc 및 CH₂Cl₂로 추출했다. 결합된 유기층들을 건조시켰고, 여과시켰고, 농축시켰으며, 칼럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂-THF, 93:7)에 적용시켜, 실시예 125의 생성물(RT^B=1.30분; m/z(ES⁺)=371.2[M+H]⁺) 및 실시예 126의 생성물(RT^B=1.38분; m/z(ES⁺)=343.4[M+H]⁺)을 수득했다. 중아황산염 첨가 착물로부터의 EtOAc 세척물을 농축시킨 후, 잔류물을 섬광 크로마토그래피(CH₂Cl₂-THF, 24:1 내지 93:7)에 적용시켜, 실시예 124의 생성물(RT^B=1.39분; m/z(ES⁺)=315.3[M+H]⁺) 및 실시예 126의 추가적인 양을 수득했다.

[0367]

실시예 127

[0368]

2-[2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실산



[0369]

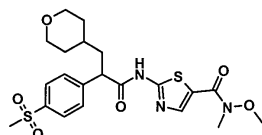
[0370]

에틸 2-아미노티아졸-5-카복실레이트(2.21g, 12.8mmol)를 실시예 65를 위해 기술된 공정을 이용하여 2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오산과 함께 축합반응시켜 에틸 2-[2-(4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실레이트를 수득했다: m/z(ES⁺)=508.3[M+MeCN+H]⁺.

LiOH·H₂O(410mg, 9.8mmol)를 THF-H₂O(3:1, 30ml) 중의 당해 에스테르 용액(1.44g, 3.1mmol)에 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반한 후, 55℃에서 24시간 동안 교반했다. 용매를 진공하에 증발시킨 후, 잔류물을 H₂O(50ml)에 용해시켰다. 수용액을 EtOAc(20ml)로 세척하고, 2M HCl에 의해 pH 1로 산성화하고, EtOAc(2 × 100ml)로 추출했다. 결합된 유기 추출물을 건조시켰고(MgSO₄), 여과시켰고, 농축시켜 고형물을 수득하고, 이를 재결정화(EtOAc-MeOH)하여 표제 화합물을 수득했다: RT^A=2.95분; m/z(ES⁺)=480.2[M+MeCN+H]⁺.

[0371] 실시예 128

[0372] 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실산 메톡시-메틸-아미드

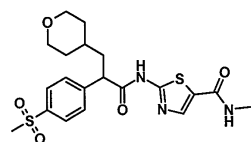


[0373]

[0374] NEt₃(647μl, 4.64mmol) 및 BOP(976mg, 2.21mmol)를 무수 DMF(30ml) 중의 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실산(실시예 127, 968mg, 2.21mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 5분 후, N,O-디메틸라이드록실아민 하이드로클로라이드(237mg, 2.43mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔류물을 EtOAc(75ml)에 용해시켰다. EtOAc 용액을 포화된 수성 Na₂CO₃(40ml), 2M HCl(40ml) 및 염수(40ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 여과 및 용매 증발로 표제 화합물을 수득했다: RT^B=1.27분; m/z(ES⁺)=482.0[M+H]⁺.

[0375] 실시예 129

[0376] 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실산 메틸아미드

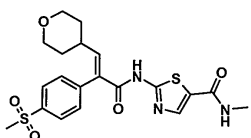


[0377]

[0378] 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실산(실시예 127, 399mg, 0.91mmol)을 NEt₃의 존재하에서 실시예 65에 기술된 일반적인 공정을 이용하여 MeNH₂·HCl과 함께 축합반응시켜, 표제 화합물을 수득했다: RT^A=2.82분; m/z(ES⁺)=452.3[M+H]⁺.

[0379] 실시예 130

[0380] (E)-2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴로일아미노]티아졸-5-카복실산 메틸아미드



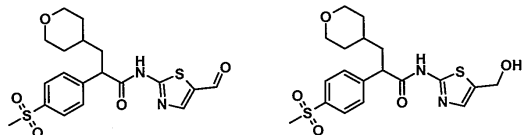
[0381]

[0382] 에틸 2-아미노티아졸-5-카복실레이트(0.73g, 4.26mmol)를 실시예 65에 기술된 공정을 이용하여 (E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴산(제조에 25, 0.33g, 1.07mmol)과 함께 축합반응시켜 (E)-에틸 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴로일아미노]티아졸-5-카복실레이트를 수득했다: m/z(ES⁺)=465.3[M+H]⁺. 당해 에스테르(0.50g, 1.07mmol)를, 실시예 127에 기술된 방식을 이용하여, 비누화하여 (E)-2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴로일아미노]티아졸-5-카복실산을 제공했다:

$m/z(ES^-)=435.2[M-H]^-$. 실시예 129에 기술된 방법을 활용하여, 당해 산(0.16g, 0.37mmol)을 표제 화합물로 전환시켰다: $RT^A=2.87$ 분; $m/z(ES^+)=450.2[M+H]^+$.

[0383] 실시예 131 및 실시예 132

[0384] N-(5-포밀티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 및 N-(5-하이드로메틸티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드

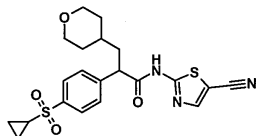


[0385]

[0386] DIBAL(PhMe 중의 1.5M 용액 2.45ml, 3.68mmol)을 -78℃에서 무수 CH_2Cl_2 (50ml) 중의 에틸 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]티아졸-5-카복실레이트(참조: 실시예 127, 1.72g, 3.68mmol)의 교반된 용액에 적가했다. 50분 후, DIBAL(PhMe 중의 1.5M 용액 2.0ml, 3.00mmol)을 더 적가했다. 혼합물을 추가로 70분 동안 교반시키고, MeOH(3ml) 및 1M HCl(3ml)로 처리했다. 20℃로 가열하면서, 1M HCl(20ml)을 더 첨가했다. 유기상을 분리했고, 건조($MgSO_4$)시켰고, 여과했으며, 칼럼 크로마토그래피(IH-EtOAc 1:9 내지 0:1, 이 후에, 농축시키고, MeOH:EtOAc 1:9)로 정제하여 표제 알데히드를 수득했다($RT^A=2.97$ 분; $m/z(ES^+)=464.2[M+MeCN+H]^+$) 및 표제 알콜($RT^A=2.56$ 분; $m/z(ES^+)=425.3[M+H]^+$).

[0387] 실시예 133

[0388] N-(5-시아노티아졸-2-일)-2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드

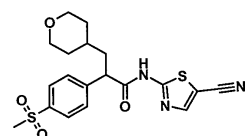


[0389]

[0390] 피리딘(1.53ml) 중의 2-(4-사이클로프로판설폰닐페닐)-N-(5-포밀티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드(실시예 86, 369mg, 0.82mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 $H_2NOH \cdot HCl$ (63mg, 0.91mmol)로 처리했다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반시키고, 60℃로 가열한 후, Ac_2O (155μl, 1.65mmol)로 처리했다. 3시간 후, 혼합물을 20℃로 냉각하고, 진공하에 농축한 후, CH_2Cl_2 (6ml) 및 H_2O (6ml)로 처리했다. 수성상을 10% 수성 시트르산에 의해 pH 3으로 산성화했다. 유기층을 분리한 후, 수성층을 CH_2Cl_2 (2 × 10ml)로 추가로 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피(IH-EtOAc 1:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다: $RT^A=3.40$ 분; $m/z(ES^+)=487.4[M+MeCN+H]^+$.

[0391] 실시예 134

[0392] N-(5-시아노티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드



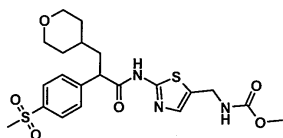
[0393]

[0394] 실시예 133에 기술된 공정을 이용하여 N-(5-포밀티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-

4-일)프로피온아미드(실시예 131, 200mg, 0.47mmol)를 표제 화합물로 전환했다: $RT^A=3.14$ 분; $m/z(ES^+)=461.3[M+MeCN+H]^+$.

[0395] 실시예 135

[0396] 메틸 {2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]-티아졸-5-일메틸}카바메이트

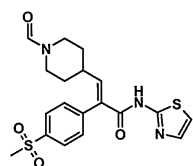


[0397]

[0398] $(NH_4)_2CO_3$ (2.25g, 34.1mmol)를 MeOH(15ml) 중의 N-(5-포밀티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드(실시예 131, 125mg, 0.3mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 20℃에서 16시간 후, 혼합물을 농축한 후, 잔류물을 CH_2Cl_2 와 H_2O 사이에서 분별시켰다. 유기층을 Na_2CO_3 으로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시켰다. 여과, 용매 증발 및 칼럼 크로마토그래피(EtOAc)에 의해 표제 화합물을 수득했다: $RT^A=1.07$ 분; $m/z(ES^+)=482.3[M+H]^+$.

[0399] 실시예 136

[0400] (E)-3-(1-포밀피페리딘-4-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-N-티아졸-2-일아크릴아미드

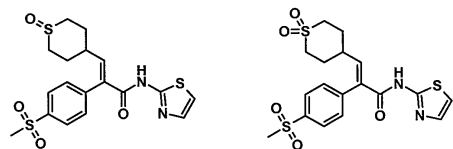


[0401]

[0402] (E)-3급-부틸 4-[2-카복시-2-(4-메탄설폰닐페닐)비닐]피페리딘-1-카복실레이트(제조예 35, 3.17g, 7.7mmol)을 실시예 65에 기술된 공정을 이용하여 티아졸-2-일아민(2.32g, 23.2mmol)과 함께 축합반응시켜, (E)-3급-부틸 4-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-2-(티아졸-2-일카바모일)비닐]피페리딘-1-카복실레이트를 수득했다: $m/z(ES^+)=492.2[M+H]^+$. TFA(20ml)를 상기 언급된 CH_2Cl_2 (20ml) 중의 카바메이트(1.40g, 2.8mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 2시간 후, 당해 용액을 진공하에 농축했다. 잔류물을 H_2O 에 용해시킨 후, 용액을 EtOAc로 세척했다. 수성층을 농축하여 (E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-피페리딘-4-일-N-티아졸-2-일아크릴아미드의 트리플루오로아세트레이트 염을 제공했다: $m/z(ES^+)=392.1[M+H]^+$. 무수 DMF(1ml) 중의 이미다졸(102mg, 1.5mmol)의 교반된 용액을 Me_3SiCl (114 μ l, 0.9mmol)로 처리했다. 20분 후, 상기 트리플루오로아세트레이트 염(150mg, 0.3mmol)을 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 교반시키고, CH_2Cl_2 와 1M HCl 사이에서 분별시켰다. 유기층을 건조($MgSO_4$)하고, 여과하고, 농축하고, 섬광 크로마토그래피(EtOAc-MeOH, 97:3 내지 19:1)로 정제했다. 잔류물의 재결정화(EtOAc)로 표제 화합물을 수득했다: $RT^A=3.05$ 분; $m/z(ES^+)=420.2[M+H]^+$.

[0403] 실시예 137 및 실시예 138

[0404] (E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(1-옥소헥사하이드로-1 λ^4 -티오피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드 및 (E)-3-(1,1-디옥소헥사하이드로-1 λ^6 -티오피란-4-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-N-티아졸-2-일아크릴아미드

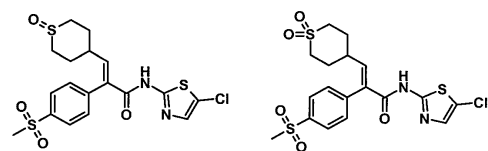


[0405]

[0406] mCPBA(86% 순도의 71mg, 410 μ mol)를 CH₂Cl₂(5ml) 중의 (E)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드(실시예 71, 96mg, 230 μ mol)의 교반된 용액에 첨가했다. 2시간 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 Na₂CO₃ 용액으로 처리했다. 유기층을 포화된 수성 NaHCO₃으로 처리한 후, 건조(MgSO₄)시켰다. 여과, 용매 증발 및 섬광 크로마토그래피(EtOAc 이후에 CH₂Cl₂-MeOH, 19:1)에 의해 실시예 138의 생성물(RT^A=3.12분; m/z(ES⁺)=482.2[M+MeCN+H]⁺) 및 실시예 137의 생성물(RT^A=2.95분; m/z(ES⁺)=425.1[M+H]⁺)을 수득했다.

[0407] 실시예 139 및 실시예 140

[0408] (E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(1-옥소헥사하이드로-1 λ^4 -티오피란-4-일)아크릴아미드 및 (E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-(1,1-디옥소헥사하이드로-1 λ^6 -티오피란-4-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)아크릴아미드

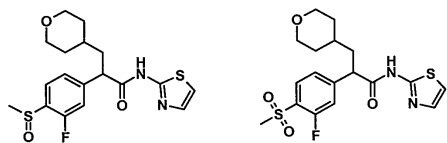


[0409]

[0410] 실시예 137 및 실시예 138을 위해 기술된 공정을 이용하여, (E)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드(실시예 72)를 불완전 산화시켜 실시예 139의 생성물(RT^B=1.36분; m/z(ES⁺)=458.9[M+H]⁺) 및 실시예 140의 생성물(RT^B=1.48분; m/z(ES⁺)=515.9[M+H]⁺)을 수득했다.

[0411] 실시예 141 및 실시예 142

[0412] 2-(3-플루오로-4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드 및 2-(3-플루오로-4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드

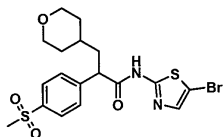


[0413]

[0414] 실시예 137 및 실시예 138을 위해 기술된 공정을 이용하여, 2-(3-플루오로-4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 85, 350mg, 0.92mmol)를 mCPBA 1.5당량과 함께 불완전 산화시켜 실시예 141의 생성물(RT^A=3.06분; m/z(ES⁺)=397.1[M+H]⁺) 및 실시예 140의 생성물(RT^A=3.12분; m/z(ES⁺)=413.1[M+H]⁺)을 수득했다.

[0415] 실시예 143

[0416] N-(5-브로모티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드

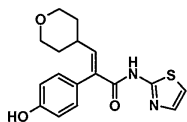


[0417]

[0418] CCl_4 (2ml) 중의 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 65, 202mg, 510 μmol), NBS(91mg, 510 μmol) 및 Bz_2O_2 (6mg, 26 μmol)의 용액을 16시간 동안 환류 가열했다. 용매의 제거 후, 잔류물을 EtOAc (30ml)와 H_2O (30ml) 사이에서 분별시켰다. 유기 추출물을 포화된 수성 NH_4Cl (30ml)로 세척한 후, 건조(MgSO_4)시켰다. 여과, 용매 증발 및 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 - EtOAc , 2:3)에 의해 표제 화합물을 수득했다: RT^{A} =3.50분; $m/z(\text{ES}^+)$ =516.2 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$.

[0419] 실시예 144

[0420] (E)-2-(4-하이드록시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드

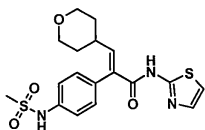


[0421]

[0422] BBr_3 (CH_2Cl_2 중의 1.0M 용액 2.5ml, 2.5mmol)을 -78°C 에서 무수 CH_2Cl_2 (20ml) 중의 (E)-2-(4-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드(실시예 13, 340mg, 984 μmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 1시간 후, 혼합물을 24시간에 걸쳐 20°C 로 가열했다. CH_2Cl_2 (100ml)를 첨가한 후, 혼합물을 H_2O (20ml) 및 염수 (20ml)로 세척한 후, 건조(MgSO_4)시켰다. 여과, 용매 증발 및 칼럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 - MeOH , 50:1)에 의해 표제 화합물을 수득했다: RT^{B} =1.27분; $m/z(\text{ES}^+)$ =331.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0423] 실시예 145

[0424] (E)-2-(4-메탄설폰닐아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드

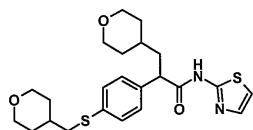


[0425]

[0426] EtOH (54ml) 및 THF (31ml) 중의 (E)-2-(4-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드(실시예 81, 1.54g, 4.0mmol)의 교반된 용액을 H_2O (13ml), 포화된 수성 NH_4Cl (13ml) 및 Fe 분말(1.49g, 26.7mmol)로 처리했다. 20°C 에서 4.5시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했고, CH_2Cl_2 로 세척했다. 합한 여액을 농축했고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. CH_2Cl_2 용액을 H_2O 로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 여과, 용매 증발 및 칼럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 - MeOH , 19:1)에 의해 (E)-2-(4-아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일아크릴아미드를 수득했다: $m/z(\text{ES}^+)$ =330.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 무수 CH_2Cl_2 (4ml) 중의 당해 화합물 (104mg, 291 μmol)의 교반된 용액을 MeSO_2Cl (90 μl , 1165 μmol) 및 피리딘 (94 μl , 1165 μmol)으로 처리했다. 16시간 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 (25ml)로 희석한 후, 2M NaOH 로 2회 추출했다. 합한 수성 추출물을 Et_2O 로 세척한 후, 12M HCl 에 의해 pH 1로 산성화시키고, CH_2Cl_2 로 2회 추출했다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 여과 및 용매 증발에 의해 표제 화합물을 수득했다: RT^{B} =1.26분; $m/z(\text{ES}^+)$ =408.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0427] 실시예 146

[0428] 3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-[4-(테트라하이드로피란-4-일메틸설파닐)페닐]-N-티아졸-2-일프로피온아미드

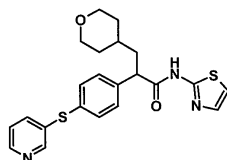


[0429]

[0430] THF(50ml) 중의 2-(4-메톡시메틸설파닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 77, 1.29g, 3.28mmol)의 용액을 40℃에서 EtOH(85ml) 중의 AgNO₃(0.59g, 3.28mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 혼합물을 빛으로부터 보호했고, 40℃에서 21시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 증발시킨 후, 잔여 고형물을 i-PrOH(60ml), THF(60ml) 및 Et₂O(60ml)로 분쇄시켰다. 공기-건조 후, 고형물을 Ar하에서 4시간 동안 CH₂Cl₂(200ml) 및 6M HCl(82ml)과 함께 격렬히 교반시켰다. 층들을 분리한 후, 수성층을 CH₂Cl₂(2 × 100ml)로 추출했다. 합한 유기 추출물을 셀라이트를 통해 여과시켰고, 염수(100ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 여과 및 용매 증발로 인해 2-(4-메톡시메틸설파닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드를 수득했다: m/z(ES⁺)=349.2[M+H]⁺. NEt₃(0.14ml, 1006μmol) 및 무수 DMF(3ml) 중의 4-요오도메틸테트라하이드로피란(151mg, 668μmol)의 용액을 0℃에서 무수 DMF(7ml) 중의 당해 벤젠티올(197mg, 565μmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 혼합물을 20℃로 가열한 후, 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 증발시킨 후, 잔류물을 CH₂Cl₂(25ml)와 2% 수성 시트르산(10ml) 사이에서 분별시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂(10ml)로 추출한 후, 합한 유기 층들을 H₂O(10ml)로 세척한 후, 포화된 수성 Na₂CO₃(10ml), H₂O(10ml) 및 염수(10ml)로 세척했다. 건조(MgSO₄) 후, 여과 및 용매 증발에 의해 잔류물을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(IH-EtOAc, 3:1 내지 0:1)하여 표제 화합물을 수득했다: RT^A=3.61분; m/z(ES⁺)=447.3[M+H]⁺.

[0431] 실시예 147

[0432] 2-[4-(피리딘-3-일설파닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드

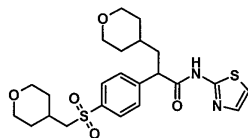


[0433]

[0434] 무수 PhMe(4ml) 중의 Pd₂dba₃(18mg, 20μmol) 및 DPEPhos(24mg, 45μmol)의 용액을 20℃에서 30분 동안 교반시켰다. 3-요오도피리딘(107mg, 522μmol), 2-(4-메톡시메틸설파닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(참조: 실시예 146, 173mg, 500μmol) 및 t-BuOK(65mg, 579μmol)를 첨가한 후, 혼합물을 105℃(수욕)로 2.5시간 동안 가열했다. 20℃로 냉각하면서, 혼합물을 CH₂Cl₂(10ml)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, CH₂Cl₂(5ml) 및 EtOAc(10ml)로 세척했다. 용매 증발 및 섬광 크로마토그래피(IH-EtOAc, 3:1 내지 0:1)에 의해 표제 화합물을 수득했다: RT^B=1.37분; m/z(ES⁺)=426.0[M+H]⁺.

[0435] 실시예 148

[0436] 3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-[4-(테트라하이드로피란-4-일메탄설포닐)페닐]-N-티아졸-2-일프로피온아미드



[0437]

[0438] CH_2Cl_2 (7ml) 중의 3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-[4-(테트라하이드로피란-4-일메틸설포닐)페닐]-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 146, 146mg, 327 μmol)의 교반된 용액을 CH_2Cl_2 (7ml) 중의 mCPBA(65% 순도의 186mg, 690 μmol)의 용액으로 처리했다. 4일 후, 포화된 수성 Na_2CO_3 (10ml), H_2O (10ml) 및 염수(10ml)로 세척한 후, 건조(MgSO_4)시켰다. 여과, 용매 증발 및 섬광 크로마토그래피(EtOAc)에 의해 표제 화합물을 수득했다: $\text{RT}^{\text{A}}=3.26$ 분; $m/z(\text{ES}^+)=479.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0439] 몇몇 다른 설폰 화합물은 실시예 148에 기술된 방식을 이용하여 적합한 티오에테르(표 13)를 산화시킴으로써 제조됐다.

표 13

실시예	구조식	명칭	RT (분)	$m/z(\text{ES}^+)$
149		2-(4-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.22 ^[A]	425.2 [M+H] ⁺
150		2-[4-(테트라하이드로피란-4-일메탄설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.04 ^[A]	465.1 [M+H] ⁺
151		2-[4-(피리딘-3-일메탄설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	1.36 ^[B]	458.0 [M+H] ⁺
152		2-(3-메탄설포닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	1.28 ^[B]	395.0 [M+H] ⁺

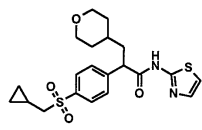
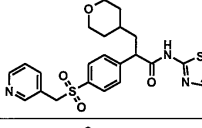
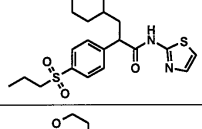
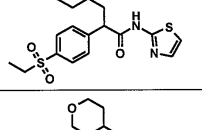
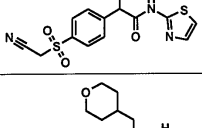
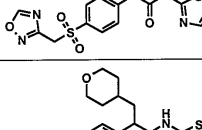
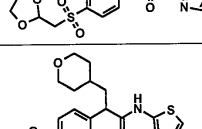
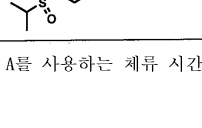
[A] 방법 A를 사용하는 체류 시간. [B] 방법 B를 사용하는 체류 시간.

[0440]

[0441] 표 14에 열거된 화합물들은 실시예 146 및 실시예 148의 생성물을 제조하기 위해 사용된 공정들을 조합함으로써 2-(4-머캅토펜일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(참조: 실시예 146)로부터 제조됐다.

[0442]

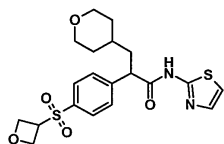
표 14

실시예	구조식	명칭	RT (분)	m/z (ES ⁺)
153		2-(4-사이클로프로필메탄-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	1.42 ^[B]	435.0 [M + H] ⁺
154		2-[4-(피리딘-3-일메탄설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	2.82 ^[A]	472.1 [M + H] ⁺
155		2-[4-(프로판-1-설포닐)-페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.20 ^[A]	464.2 [M + MeCN + H] ⁺
156		2-(4-에탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.11 ^[A]	450.2 [M + MeCN + H] ⁺
157		2-(4-시아노메탄설포닐-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.15 ^[A]	420.2 [M + H] ⁺
158		2-[4-([1,2,4]옥사디아졸-3-일메탄설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.06 ^[A]	463.2 [M + H] ⁺
159		2-[4-([1,3]디옥솔란-2-일메탄설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.11 ^[A]	508.3 [M + MeCN + H] ⁺
160		2-[4-(프로판-2-설포닐)-페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.17 ^[A]	423.3 [M + H] ⁺

[A] 방법 A를 사용하는 체류 시간. [B] 방법 B를 사용하는 체류 시간.

실시예 161

2-[4-(옥세탄-3-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드

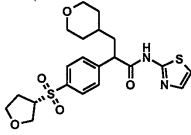
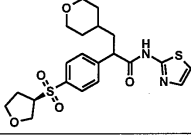
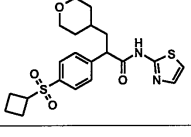


무수 DMAc(20ml) 중의 2-(4-머캅토펜일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(참조: 실시예 146, 349mg, 1.0mmol), K₂CO₃(152mg, 1.1mmol), NaI(150mg, 1.0mmol) 및 3-(토실록시)옥세탄(274mg, 1.2mmol)의 혼합물을 2시간 동안 130℃에서 가열했다. 용매를 감압하에서 증발시킨 후, 잔류물을 CH₂Cl₂(75ml)와 2% 수성 시트르산(20ml) 사이에서 분별시켰다. 유기층을 H₂O(20ml), 포화된 수성 Na₂CO₃(20ml) 및 염수(20ml)로 세척한 후, 건조(MgSO₄)시켰다. 여과 및 용매 증발로 2-[4-(옥세탄-3-일설파닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드를 수득했다: m/z(ES⁺)=405.2[M+H]⁺. 실시예 148에 개시된 방식을

이용하여, 당해 티오에테르를 산화시켜 표제 화합물을 수득했다: $RT^A=3.04$ 분; $m/z(ES^+)=437.2[M+H]^+$.

[0447] 실시예 161에 기술된 프로토콜을 이용하여, 표 15에 열거된 화합물을 합성했다.

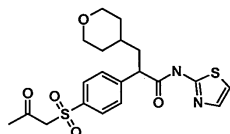
표 15

실시예	구조식	명칭	RT^A (분)	$m/z(ES^+)$
162		2-[4-((3S)-테트라하이드로퓨란-3-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.07	451.3 [M+H] ⁺
163		2-[4-((3R)-테트라하이드로퓨란-3-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	2.96	451.2 [M+H] ⁺
164		2-(4-사이클로부탄-설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.31	476.3 [M+MeCN+H] ⁺

[0448]

[0449] 실시예 165

[0450] 2-[4-(2-옥소프로판-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드

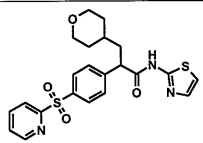
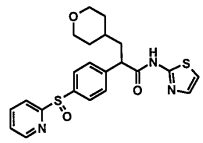
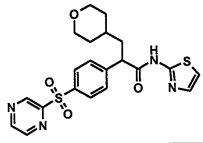


[0451]

[0452] 실시예 146에 기술된 공정과 유사한 공정을 이용하여, 2-(4-머캅토펜)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(참조: 실시예 146, 363mg, 1.04mmol)와 클로로아세톤(90 μ l, 1.10mmol)을 반응시킴으로써 2-[4-(2-옥소프로필설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드를 수득했다: $m/z(ES^+)=405.3[M+H]^+$. TBA-OX(2.46g, 2.44mmol)를 CH_2Cl_2 (20ml) 중의 상기 언급된 티오에테르(399mg, 0.99mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 19시간 후, 반응 혼합물을 추가의 TBA-OX(0.97g, 0.96mmol)로 처리했다. 추가량의 TAB-OX(0.09g, 1.07mmol)을 20시간 후에 첨가한 후, 혼합물을 3일 동안 추가로 교반시켰다. 용매 증발 및 섬광 크로마토그래피(IH-EtOAc, 3:2 내지 0:1)에 의해 표제 화합물을 수득했다: $RT^A=3.12$ 분; $m/z(ES^+)=437.2[M+H]^+$.

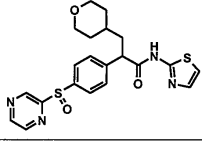
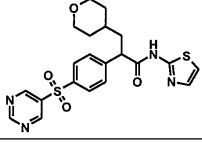
[0453] 표 16a 및 16b에 열거된 화합물들은 실시예 147의 생성물을 제조하기 위해 사용된 공정과 실시예 141 및 실시예 142의 생성물을 제조하기 위해 사용된 공정을 조합함으로써 2-(4-머캅토펜)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(참조: 실시예 146)로부터 수득했다.

표 16a

실시예	구조식	명칭	RT ^A (분)	m/z (ES ⁺)
166		2-[4-(피리딘-2-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.20	458.3 [M + H] ⁺
167		2-[4-(피리딘-2-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.07	442.3 [M + H] ⁺
168		2-[4-(피리딘-2-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.19	459.3 [M + H] ⁺

[0454]

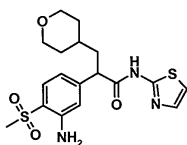
표 16b

169		2-[4-(피리딘-2-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.00	443.3 [M + H] ⁺
170		2-[4-(피리딘-2-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.18	459.3 [M + H] ⁺

[0455]

[0456] 실시예 171

[0457] 2-(3-아미노-4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드

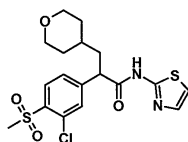


[0458]

[0459] 2-(4-메틸설포닐-3-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 80, 5.84g, 13.2mmol)를 mCPBA로 산화시키고, 실시예 148에 기술된 공정으로 처리하여 2-(4-메탄설포닐-3-니트로페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드를 수득했다: m/z(ES⁺)=481.1[M+MeCN+H]⁺. 실시예 145에 기술된 공정을 이용하여, 당해 화합물(520mg, 1.2mmol)을 환원시켜 표제의 화합물을 수득했다: RT^A=2.95분; m/z(ES⁺)=426.1[M+H]⁺.

[0460] 실시예 172

[0461] 2-(3-클로로-4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드

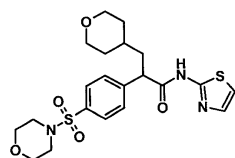


[0462]

[0463] H₂O(0.8ml) 중의 NaNO₂(34mg, 498 μ mol)의 용액을 0℃에서 6M HCl(1.6ml) 중의 2-(3-아미노-4-메탄설포닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드(실시예 171, 200mg, 488 μ mol)의 용액에 첨가했다. 반응물을 0℃에서 35분 동안 교반시킨 후, 0℃에서 Cu 분말(80mg, 1.26mmol) 및 12M HCl(0.8ml)의 교반된 혼합물에 서서히 첨가했다. 온도가 20℃로 증가한 후, 1시간 동안 교반을 계속했다. 이 후에, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열한 후, 20℃로 냉각시키고, CH₂Cl₂(3 × 15ml)로 추출했다. 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다: RT^A=3.17분; m/z(ES⁺)=429.2[M+H]⁺.

[0464] 실시예 173

[0465] 2-[4-(모르폴린-4-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드



[0466]

[0467] NEt₃(120 μ l, 868 μ mol) 및 모르폴린(76 μ l, 868 μ mol)을 무수 DMF(4ml) 중의 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤질설포닐 클로라이드(제조예 59, 300mg, 723 μ mol)의 교반된 용액에 첨가했다. 10분 후, 용매를 진공하에 제거한 후, 잔류물을 CH₂Cl₂(50ml)에 주입했다. CH₂Cl₂ 용액을 H₂O(20ml), 1M HCl(20ml), H₂O(20ml), 포화된 수성 Na₂CO₃(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 여과, 용매 증발 및 재결정화(CH₂Cl₂-IH)에 의해 표제 화합물을 수득했다: RT^A=3.15분; m/z(ES⁺)=466.1[M+H]⁺.

[0468] 표 17a 내지 17d에 열거된 설포나미드는 실시예 173에 기술된 방식과 유사한 방식을 이용하여 합성됐다.

표 17b

179		2-{4-[(피리딘-3-일메틸)-설펜모일]페닐}-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	2.70	487.1 [M + H] ⁺
180		3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-{4-[(테트라하이드로피란-4-일메틸)설펜모일]-페닐}-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.07	494.1 [M + H] ⁺
181		2-{4-[(테트라하이드로피란-2-일메틸)설펜모일]-페닐}-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.19	480.3 [M + H] ⁺
182		3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일 2-[4-(티오모르폴린-4-설펜모일)페닐]-프로피온아미드	3.42	482.1 [M + H] ⁺
183		2-[4-(아제티딘-1-설펜모일)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.15	436.1 [M + H] ⁺
184		2-[4-([1,4]옥사제판-4-설펜모일)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.14	480.3 [M + H] ⁺
185		2-(4-사이클로프로필-설펜모일페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.20	470.3 [M + MeCN + H] ⁺
186		2-[4-(사이클로프로필메틸-설펜모일)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.24	450.3 [M + H] ⁺

[0470]

표 17c

187		3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일 2-{4-[(티오펜-2-일메틸)-설파모일]페닐}-프로피온아미드	3.31	492.1 [M + H] ⁺
188		2-[4-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.06	478.3 [M + H] ⁺
189		2-(4-에틸설파모일-페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.17	424.2 [M + H] ⁺
190		2-[4-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	2.59	493.3 [M + H] ⁺
191		2-[4-((2R)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-설포닐)-페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.37	494.3 [M + H] ⁺
192		3-(테트라하이드로피란-4-일)-2-[4-(테트라하이드로피란-4-일설파모일)페닐]-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.03	480.3 [M + H] ⁺
193		2-[4-(이미다졸-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일프로피온아미드	3.15	447.3 [M + H] ⁺
194		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-[4-(2-디메틸아미노-에틸설파모일)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	2.52	501.1 [M + H] ⁺

[0471]

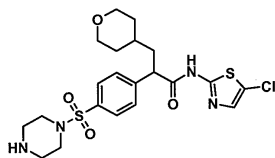
표 17d

195		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-[4-(3-하이드록시아제티딘-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.81	545.2 [M + MeCN + NH ₄] ⁺
196		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-[4-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	3.29	500.3 [M + H] ⁺
197		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-[4-(4-메틸피페라진-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	2.76	513.4 [M + H] ⁺

[0472]

[0473] 실시예 198

[0474] N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-[4-(피페라진-1-설포닐)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드



[0475]

[0476] NEt_3 (278 μl , 2.0mmol) 및 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (373mg, 2.0mmol)을 무수 DMAc (4ml) 중의 4-[1-(5-클로로티아졸-2-일카바모일)-2-(테트라하이드로피란-4-일)에틸]벤젠설포닐 클로라이드 (제조에 60, 449mg, 1.0mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 교반시킨 후, 용매를 진공하에 제거했다. 잔류물을 EtOAc (50ml)에 용해시키고, 용액을 H_2O (15ml), 포화된 수성 Na_2CO_3 (15ml) 및 염수 (15ml)로 세척한 후, 건조 (MgSO_4)시켰다. 여과, 용매 증발 및 칼럼 크로마토그래피 (IH-EtOAc, 7:3 내지 1:1)에 의해 3급-부틸 4-[4-[1-(5-클로로티아졸-2-일카바모일)-2-(테트라하이드로피란-4-일)에틸]벤젠설포닐]피페라진-1-카복실레이트를 수득했다: $m/z(\text{ES}^+) = 599.5[\text{M}+\text{H}]^+$. CH_2Cl_2 -TFA (1:1, 7ml) 중의 당해 화합물 (189mg, 316 μmol)의 용액을 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 증발시킨 후, 잔류물을 Et_2O 로 분쇄했다. 생성물을 수집하고, Et_2O 로 세척하고, 공기-건조시켜 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염을 수득했다: $\text{RT}^A = 2.64$ 분; $m/z(\text{ES}^+) = 499.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0477] 표 18에 열거된 화합물들은 실시예 198에 기술된 공정들을 이용하여 이의 트리플루오로아세테이트 염으로 합성됐다.

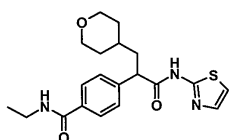
표 18

실시예	구조식	명칭	RT^A (분)	$m/z(\text{ES}^+)$
199		N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-[4-(2-메틸아미노-에틸설파모일)페닐]-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	2.54	487.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
200		2-[4-(2-아미노-에틸설파모일)페닐]-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드	2.44	473.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0478]

[0479] 실시예 201

[0480] N-에틸-4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤즈아미드



[0481]

[0482] 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤조산 (제조에 62, 150mg, 420 μmol)을 DIPEA의 존재하에서 실시예 65에 기술된 일반적인 공정을 이용하여 $\text{EtNH}_2\cdot\text{HCl}$ 과 함께 축합반응시켜 표제 화합물을 수득했다: $\text{RT}^A = 2.97$ 분; $m/z(\text{ES}^+) = 388.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0483] 몇몇 실시예에 대한 ^1H NMR 자료는 표 19a 및 19b에 기재되어 있다.

표 19a

실시 예	용매	δ_H
34	$CDCl_3$	1.15–1.22 (m, 2H), 1.40–1.50 (m, 4H), 1.55–1.70 (m, 2H), 2.10–2.25 (m, 1H), 2.55–2.65 (m, 1H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.85–3.95 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.45–8.53 (br, 1H)
68	$CDCl_3$	1.40–1.70 (m, 4H), 2.13–2.22 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.21–3.31 (m, 2H), 3.85–3.95 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
94	$CDCl_3$	1.00–1.06 (m, 2H), 1.25–1.50 (m, 5H), 1.55–1.65 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 1H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.42–2.51 (m, 1H), 3.25–3.33 (m, 2H), 3.76–3.85 (m, 1H), 3.88–3.96 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 10.49 (s, 1H)
98	$CDCl_3$	1.00–1.10 (m, 2H), 1.30–1.50 (m, 5H), 1.55–1.70 (m, 2H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.20–2.28 (m, 1H), 2.42–2.50 (m, 1H), 3.26–3.37 (m, 2H), 3.75–3.80 (m, 1H),

[0484]

표 19b

		3.90–4.00 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.55 (s, 1H)
100	$CDCl_3$	1.00–1.10 (m, 2H), 1.30–1.55 (m, 5H), 1.60–1.70 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 1H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.40–2.50 (m, 1H), 3.25–3.35 (m, 2H), 3.68–3.78 (m, 1H), 3.90–3.98 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19–8.27 (m, 1H)
103	$CDCl_3$	0.85–0.95 (m, 2H), 1.40–1.65 (m, 5H), 1.75–1.85 (m, 1H), 1.95–2.05 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 2H), 2.55–2.60 (m, 2H), 3.25–3.35 (m, 2H), 3.75–3.95 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.20–8.25 (br, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.52 (s, 1H)
107	$CDCl_3$	0.80–0.90 (m, 2H), 1.25–1.45 (m, 3H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 1H), 1.95–2.05 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.50–2.62 (m, 2H), 3.23–3.32 (m, 2H), 3.75–3.95 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.73 (br s, 1H)
114	$CDCl_3$	0.80–0.90 (m, 1H), 1.10–1.20 (m, 2H), 1.40–1.55 (m, 4H), 1.60–1.70 (m, 2H), 2.55–2.65 (m, 1H), 3.25–3.35 (m, 2H), 3.90–4.00 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.40–7.55 (m, 3H), 8.00–8.15 (m, 4H), 8.35–8.40 (m, 1H)
115	$CDCl_3$	1.12–1.20 (m, 2H), 1.40–1.55 (m, 4H), 1.60–1.70 (m, 2H), 2.10–2.21 (m, 1H), 2.53–2.62 (m, 1H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.85–3.95 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.10 (s, 1H)
117	$(CD_3)_2SO$	1.45–1.55 (m, 4H), 2.25–2.35 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.75–3.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.93 (d, 2H)

[0485]

하기 화합물들은 또한 상기 기술된 공정들을 이용하여 합성할 수 있다:

2-(3-클로로-4-메탄설폰닐페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드,

2-(4-메탄설폰닐-3-트리플루오로메틸페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드 및

2-(3,4-디클로로페닐)-N-(5-플루오로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드.

분석법

시험관내 GK 활성

국제 공개공보 제W000/58293호에 기재된 것도 유사한 프로토콜을 사용하여, GST-GK에 의한 G6P의 생성과 커플링 효소로서 G6PDH를 사용한 NADPH의 생성을 조합함으로써 GK 활성을 분석한다.

GK 분석은 30℃에서 최종 배양 용적이 100 μ l인 코스타(Costar)사의 평평한 바닥의 96-웰 분석 플레이트에서 수행한다. 분석 완충액은 다음 화합물을 함유한다: 25mM 헤페스 완충제(pH 7.4), 12.5mM KCl, 5mM D-Glc, 5mM ATP, 6.25mM NADP, 25mM $MgCl_2$, 1mM 디티오프레이틀, 시험 화합물 또는 5% DMSO, 3.0단위/mL G6PDH 및 사람 간 GK로부터 유도된 0.4 μ l/mL GST-GK. ATP, G6PDH 및 NADP는 로슈 디아그노스틱스(Roche Diagnostics)로부터 구입한다. 다른 시약은 순도가 98% 이상이고, 칸토 케미칼스(Kanto Chemicals)로부터 구입한다. 시험 화합물을

DMSO에 용해시킨 다음, ATP 없이 분석 완충제에 첨가한다. 이러한 혼합물을 스펙트라맥스(SPECTRAmax) 250 마이크로플레이트 분광계(Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA)의 온도 조절된 챔버 속에서 10분 동안 예비 항온처리한 다음, 10 μ l ATP 용액을 첨가하여 반응을 개시한다.

- [0494] 반응을 개시한 후, 340nm에서의 광학 밀도(OD)의 증가를 GK 활성의 척도로서 10분간 항온처리 기간에 걸쳐 모니터링한다. 충분한 GST-GK를 첨가하여, 5% DMSO를 함유하지만 시험 화합물을 함유하지 않는 웰에서 10분간 항온처리 기간에 걸친 OD₃₄₀의 증가를 발생시킨다. 예비 실험은 GK 반응이 이러한 기간 동안 선형임을 입증하고, 활성화제의 존재하에서도 GK 활성의 8배 증가를 나타냈다. 대조군 웰의 GK 활성을 시험 GK 활성화제를 함유하는 웰의 활성과 비교한다. GK 활성의 50% 증가를 나타내는 화합물 농도(즉, FA1.5)를 계산한다. GK 활성화제는 30 μ M 이하에서 FA1.5에 도달한다.
- [0495] 위의 실시예 1 내지 201은 1.6 내지 8.7의 최대 FA와 함께 0.1 내지 32.6 μ M 범위의 EC₅₀을 나타냈다.
- [0496] 다음 화합물은 30 μ M 이하에서 FA1.5에 도달하지 않았고, 따라서 본 발명의 바람직한 화합물이 아니다:
- [0497] 2-(4-브로모페닐)-3-푸란-2-일-N-[1,3,4]티아디아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0498] 3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)-N-(4-트리플루오로메틸-티아졸-2-일)아크릴아미드;
- [0499] N-(5-브로모티아졸-2-일)-3-푸란-2-일-2-(3-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0500] N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-푸란-2-일-2-(3-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0501] 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤조산;
- [0502] N-메틸-4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤즈아미드;
- [0503] N,N-디메틸-4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤즈아미드;
- [0504] 2-(4-아미노페닐)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드;
- [0505] N-(5-디메틸아미노메틸티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
- [0506] N-(5-클로로벤조옥사졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
- [0507] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-N-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피온아미드;
- [0508] N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드;
- [0509] N-이소퀴놀린-1-일-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드;
- [0510] N-이소퀴놀린-3-일-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피온아미드;
- [0511] 3-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤조산;
- [0512] 3-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]-N-티아졸-2-일-벤즈아미드;
- [0513] 3-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤조산 메틸 에스테르;
- [0514] 2-(4-머캅토펜)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드;
- [0515] 2-(4-아미노페닐)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드;
- [0516] 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]-티아졸-4-카복실산;
- [0517] 4-[2-(테트라하이드로피란-4-일)-1-(티아졸-2-일카바모일)에틸]벤즈아미드;
- [0518] 2-(3-사이클로프로판설폰닐아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드;
- [0519] 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)프로피오닐아미노]-티아졸-4-카복실산 에틸 에스테르;
- [0520] 2-[2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-프로피오닐아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르;
- [0521] 2-(3-메탄설폰닐아미노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드;
- [0522] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-(5-트리플루오로메틸티아졸-2-일)-프로피온아미드;

- [0523] 2-(4-시아노페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드;
- [0524] 2-(4-디메틸아미노메틸페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0525] 2-(4-메틸아미노메틸페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0526] 2-[2-(4-카복시페닐)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴로일아미노]-티아졸-5-카복실산;
- [0527] N-[5-(4-에틸피페라진-1-카보닐)티아졸-2-일]-2-페닐-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드;
- [0528] N-[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)티아졸-2-일]-2-페닐-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드;
- [0529] 2-[2-페닐-3-(테트라하이드로-피란-4-일)아크릴로일아미노]티아졸-5-카복실산 (2-디메틸아미노에틸)아미드;
- [0530] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-4-(테트라하이드로피란-4-일)-N-티아졸-2-일-부티르아미드;
- [0531] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-4-(테트라하이드로피란-4-일)-부트-2-엔산 티아졸-2-일아미드;
- [0532] 2-(4-아세틸아미노페닐)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일)아크릴아미드;
- [0533] N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-피페리딘-4-일-아크릴아미드;
- [0534] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-피페리딘-4-일-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0535] 2-(4-아미노페닐)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0536] 2-(4-아미노페닐)-N-(5-클로로-티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)아크릴아미드;
- [0537] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-피페리딘-1-일-N-티아졸-2-일-프로피온아미드;
- [0538] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-(3-메틸티오펜-2-일)-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0539] 2-(4-메탄설폰닐페닐)-3-피리딘-3-일-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0540] 2-(3-브로모페닐)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0541] 2-(3-브로모페닐)-N-티아졸-2-일-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0542] N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2-페닐-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0543] N-(5-클로로티아졸-2-일)-2-페닐-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0544] N-(5-메틸티아졸-2-일)-2-페닐-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0545] 2-(4-브로모페닐)-N-피라진-2-일-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0546] 3-푸란-2-일-2-(3-메톡시페닐)-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0547] 2-(4-브로모페닐)-N-(5-브로모피리딘-2-일)-3-푸란-2-일-아크릴아미드;
- [0548] N-(5-브로모티아졸-2-일)-2-(4-시아노페닐)-3-페닐-아크릴아미드;
- [0549] 2-(4-시아노페닐)-3-페닐-N-[1,3,4]티아디아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0550] 2-(4-시아노페닐)-3-푸란-2-일-N-[1,3,4]티아디아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0551] 2-(4-시아노페닐)-3-페닐-N-티아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0552] 3-푸란-2-일-2-(3-메톡시페닐)-N-피리딘-2-일-아크릴아미드;
- [0553] 2-(4-브로모페닐)-N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0554] 2-(4-브로모페닐)-N-피리딘-2-일-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0555] 2-(4-브로모페닐)-N-피리미딘-4-일-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0556] 2-(4-브로모페닐)-3-티오펜-2-일-N-(4-트리플루오로메틸-티아졸-2-일)-아크릴아미드;
- [0557] N-(5-브로모피리딘-2-일)-3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0558] 3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)-N-피리미딘-4-일-아크릴아미드;

- [0559] N-(5-브로모티아졸-2-일)-3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0560] N-(5-클로로티아졸-2-일)-3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0561] N-벤조티아졸-2-일-3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0562] N-벤조티아졸-2-일-2-(4-브로모페닐)-3-티오펜-2-일-아크릴아미드;
- [0563] 3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)-N-[1,3,4]티아디아졸-2-일-아크릴아미드;
- [0564] 2-(4-브로모페닐)-N-(5-브로모피리딘-2-일)-3-티오펜-2-일-아크릴아미드 및
- [0565] N-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-3-푸란-2-일-2-(4-메톡시페닐)아크릴아미드.

- [0566] 생체내 GK 활성화
- [0567] 18시간 금식 기간 후, C57BL/6J 마우스에게 GK 활성화제를 50kg/체중 Kg으로 위관 영양에 의해 경구 투여한다. 혈액 Glc 측정은 투여 6시간 후의 연구 기간 동안 5회 수행한다.
- [0568] 마우스(n=5)를 칭량하고, 경구 처리 전에 18시간 동안 금식시킨다. GK 활성화제를 국제 공개공보 제WO 00/58293호에 기재된 젤루시르(Gelucire) 비히클(EtOH:Gelucire44/14:PEG400q.w. 4:66:30 v/v/v)에 13.3mg/mL의 농도로 용해시킨다. 마우스에게 제형 7.5ml/체중 kg을 경구 투여하여 50mg/kg 용량으로 한다. 투여 직전, 동물 꼬리의 작은 부분(1mm 미만)을 절단하고 분석용 혈액 15 μ l를 수집하여 투여전(시간 0) 혈액 Glc 판독치를 수득한다. GK 활성화제 처리 후, 추가로 혈액 Glc 판독치를 투여한지 1, 2, 4 및 6시간에서 상치난 동일한 꼬리로부터 수득한다. 결과는 5개 비히클로 처리한 마우스의 평균 혈액 Glc 값을 6시간의 연구 기간에 걸쳐 5개의 GK 활성화제 처리된 마우스와 비교하여 판단한다. 화합물은 이들이 2개의 연속 분석 시점에 있어서 비히클과 비교하여 혈액 Glc의 통계학적으로 유의적인 감소를 나타내는 경우에 활성화된 것으로 간주한다.
- [0569] 위에 예시된 GK 활성화제 몇몇은, 상술된 프로토콜에 따라 경구 투여하는 경우, 생체내에서 강력한 GK 활성화제 효과를 나타냈다.