



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0110882
(43) 공개일자 2008년12월19일

(51) Int. Cl.
C07D 285/10 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7026637
(22) 출원일자 2008년10월30일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/065421
국제출원일자 2007년03월29일
(87) 국제공개번호 WO 2007/115058
국제공개일자 2007년10월11일
(30) 우선권주장
60/788,502 2006년03월31일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
(72) 발명자
뉴버트, 알렌
미국 02760 메사추세츠주 노쓰 애틀버러 닷지 에비뉴 103
반스, 데이비드
미국 02468 메사추세츠주 와반 베릭 로드 237
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

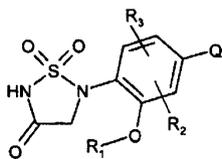
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) P T P a s e의 티아디아졸리딘 억제제

(57) 요약

화학식 I의 화합물은 단백질 티로신 포스파타제 (PTPase)의 억제제로, PTPase 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 SH2 도메인과 같은 포스포티로신 결합 영역을 갖는 것을 특징으로 하는 다른 효소의 억제제로 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 비만과 관련된 인슐린 내성, 당내인성 장애, 진성 당뇨병, 고혈압, 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 종양 및 암종, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

<화학식 I>



(72) 발명자

곽, 영-신

미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 블라섬크레스트
로드 58

나카지마, 가즈마사

미국 01890 메사추세츠주 윈체스터 낫소 드라이브
19

베베르니츠, 그레고리 레이몬드

미국 01775 메사추세츠주 스토우 레인즈 엔드 24

코플라, 게리 마크

미국 07828 뉴저지주 버드 레이크 올더스게이트 서
클 18

키르만, 루이스

미국 01907 메사추세츠주 스윙프스콧 엘름우드 로
드 35

세라노-우, 마이클 에이치.

미국 02478 메사추세츠주 벨몬트 엘리자베스 로드
4

스탐스, 트레비스

미국 01775 메사추세츠주 스토우 로빈우드 레인 23

토피올, 시드니 울프

미국 07410 뉴저지주 페어 론 라파예트 플레이스
15

메दान다, 탈라트타니 칼라라지

미국 01545 메사추세츠주 슈루즈버리 폭스 레인 4

워링, 제임스 리처드

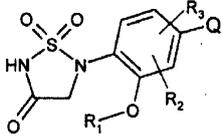
미국 01775 메사추세츠주 스토우 크리켓 코트 9

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Q는

i) -X이거나; 또는

ii) $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나, 또는

Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나, 또는

Y는 시클로프로필이거나, 또는

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;

R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나, 또는

R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

Z는 존재하지 않거나, 또는

Z는 $-C(O)-O-$ 이거나, 또는

Z는 $-C(O)-$ 이거나, 또는

Z는 $-C(O)-NR_\alpha-$ 알킬렌- 또는 $-C(O)-NR_\alpha-$ 알킬렌- $O-$ 이고, 이 때 R_α 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는

Z는 $-CO-NR_\alpha-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-$ 또는 $-C(O)-NR_\alpha-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-O-$ 이고, 이 때 p'는 0이거나 또는 1의 정수이고, n' 및 m'는 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고, R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R_α 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는

Z는 $-NR_{\alpha'}-C(O)-$ 또는 $-NR_{\alpha'}-C(O)-O-$ 이고, 이 때 $R_{\alpha'}$ 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 $R_{\alpha'}$ 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는

Z는 $-C(O)-NH-NH-C(O)-O-$ 이거나, 또는

Z는 $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)-$ 이거나, 또는

Z는 $-NR_\beta-S(O)_2-$ 이고, 이 때 R_β 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_β 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는

Z는 $-NH-S(O)_2-NH-C(O)-O-$ 이거나, 또는

Z는 $-NR_{\gamma}-C(O)-NR_{\gamma}'-$ 이고, 이 때 R_{γ}' 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 알콕시이고, R_{γ} 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_{γ} 및 R_0 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는 R_{γ}' 및 X는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는

Z는 $-NR_{\tau}-C(O)-NH-S(O)_2-$ 이고, 이 때 R_{τ} 는 H 또는 저급 알킬이고,

X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로겐, 알콕시, 알킬티오, 알킬, $-S(O)-OH$, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 아실, 아실옥시, 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 유리 또는 에스테르화된 카르복시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시, 아르알킬티오, 아릴티오이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R_1 은 수소, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ 또는 $-C(O)OR_7$ 이고, 여기서

R_4 및 R_5 는 서로 독립적으로 수소, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 알킬이며, 이들은 할로겐, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R_6 및 R_7 는 서로 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 알킬이며, 이들은 할로겐, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R_2 및 R_3 은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, (C_{1-3}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시이고;

여기서 X가 아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 1 초과 또는 0이거나, 또는

X가 $-O-$ 아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나. 또는

X가 $-S-$ 아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나, 또는

X가 $-CH_2-$ 아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나, 또는

X가 아릴이고, Z가 존재하지 않고, Y가 $-O-$ 이거나 또는 Y가 $-S-$ 인 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니고;

Q는 $-CH_2-$ 아릴, $-S-$ 아릴 또는 $-O-$ 아릴일 수 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_2 및 R_3 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고; m 이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고; p 가 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $m + n + p$ 가 0 내지 7이거나 또는 바람직하게는 0 내지 5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 산소이거나; 또는

Y가 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는

Y가 시클로프로필이거나; 또는

Y가 존재하지 않고;

X가 수소, 히드록시, NH_2 , 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, 치환 또는 비치환된 알킬, $-S(O)-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴옥시인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는

Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는

Y는 시클로프로필이거나; 또는

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;

R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이고;

p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

Z는 존재하지 않거나; 또는

Z는 $-CO-O-$ 이거나; 또는

Z는 $-CO-$ 이고;

X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서,

Y가 산소이거나; 또는

Y가 시클로프로필이거나; 또는

Y가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소, 알콕시, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아르알킬,

아릴 또는 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, X가 수소, 히드록시, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고; m이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고; p가 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, m + n + p가 0 내지 4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는

Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는

Y는 시클로프로필이거나; 또는

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;

R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는

R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

Z는 존재하지 않고;

X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소, 알콕시, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아르알킬 또는 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, X가 수소, NH_2 , 히드록시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아

릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고; m이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고; p가 0 또는 1인 화합물.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, m + n + p가 0 내지 6이거나 또는 바람직하게는 0 내지 4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는

Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;

R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는

R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

Z는 $-CO-NR_a-$ 알킬렌- 또는 $-CO-NR_a-$ 알킬렌-0-이고, 이 때 R_a 는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는

Z는 $-CO-NR_a-(CH_2)_{n'}-(CR_8R_9)_{p'}-(CH_2)_m-$ 또는 $-CO-NR_a-(CH_2)_{n'}-(CR_8R_9)_{p'}-(CH_2)_m-0-$ 이고, 이 때 p'는 0이거나 또는 1의 정수이고, n' 및 m'는 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고, R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R_a 는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는

Z는 $-NR_a'-CO-$ 또는 $-NR_a'-CO-0-$ 이고, 이 때 R_a' 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_a' 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는

Z는 $-CO-NH-NH-CO-0-$ 이고;

X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, Y가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소, 알카노일아미노, 아르알킬, 아릴 또는 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, X가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴옥시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고;

m이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고;

p가 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, m + n + p가 0 내지 6이거나 또는 바람직하게는 0 내지 4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, n' 및 m'가 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 6의 정수이고, p'가 0이거나 또는 1의 정수인 화합물.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, p' + n' + m'가 0 내지 5, 또는 3 내지 5를 포함하는 것인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_3R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이고;

p는 0이고;

Z는 존재하지 않고;

X는 수소, 히드록시, NH₂, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, -SO-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제26항에 있어서,

X가 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴이거나, 또는

X가 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는

Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;

R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴, 또는 알킬이거나; 또는

R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

Z는 $-SO_2-$ 또는 $-SO-$ 이거나; 또는

Z는 $-NR^\beta-SO_2-$ 이고, 이 때 R^β 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R^β 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리, 바람직하게는 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는

Z는 $-NH-SO_2-NH-CO-O-$ 이고;

X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, Y가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서,

R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴, 카르바모일이거나; 또는

R_8 및 R_9 가 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, X가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;

m이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;

p가 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, m + n + p가 0 내지 7이거나 또는 바람직하게는 0 내지 5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서

Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는

Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는

Y는 존재하지 않고;

n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;

R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는

R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

Z는 $-NR_Y-CO-NR_{Y'}$ -이고, 이 때 R_Y '는 H, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 알콕시이고, R_Y 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_Y 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는 R_Y ' 및 X는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는

Z는 $-NR_\tau-CO-NH-SO_2-$ 이고, 이 때 R_τ 는 H 또는 저급 알킬이고,

X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

제34항에 있어서, Y가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, X가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;

m이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;

p가 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, m + n + p가 0 내지 7이거나 또는 바람직하게는 0 내지 5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

제1항에 있어서,

- 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드,
- 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N-메틸 벤즈아미드,
- 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N,N-디메틸벤즈아미드,
- 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N,N-디메틸벤즈아미드,
- 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드,
- 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N-메틸벤즈아미드,
- 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조산,
- 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조산,
- 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조니트릴,
- 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조니트릴,
- 5-(2-히드록시-4-페네틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(2-히드록시-4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[2-(2-플루오로페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-펜타플루오로페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-p-톨릴에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(2-히드록시-4-[2-(4-옥틸페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2-바이페닐-4-일-에틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[2-(4-tert-부틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[2-(2,5-디메틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[2-(2,4-디메틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{2-히드록시-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 아세트산 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-페닐 에스테르,
- 5-(2-히드록시-4-[2-(4-페녹시페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-피리딘-4-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-피리딘-3-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

- 5-[2-히드록시-4-(2-나프탈렌에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-퀴놀린-3-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{4-[2-(4,6-디아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-에틸]-2-히드록시-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{4-[2-(2-아미노페닐)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-페닐프로피온산 에틸 에스테르,
 5-[2-히드록시-4-(1-메틸-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(6-메톡시피리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(E)-2-피리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1-메톡시-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(2H-피라졸-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-티아졸-5-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{4-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-[1,2,4]트리아졸-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-이미다졸-1-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(2-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(2-프로필-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-{2-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-에틸}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-[2-(2-메틸-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-일)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{4-[2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{4-[3-(3,4-디메톡시페닐)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(4-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르밤산 tert-부틸 에스테르,
 5-[4-(3-아미노프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
 {(S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르,

- {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-1,1-디메틸프로필}-카르복산 tert-부틸 에스테르,
- 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,
- 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,
- 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,
- 5-(2-히드록시-4-피페리딘-3-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- {(1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실}-카르복산 tert-부틸 에스테르,
- N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드,
- 4-플루오로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드,
- N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아세트아미드,
- N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-프로피온아미드,
- N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-이소부티르아미드,
- N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- 아다만탄-1-카르복실산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,
- N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아세트아미드,
- 4-플루오로-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤즈아미드,
- N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-프로피온아미드,
- N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-이소부티르아미드,
- N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- 아다만탄-1-카르복실산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드,
- 5-[2-히드록시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1H-피리딘-2-온,
- 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-2-온,
- 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-아제판-2-온,
- (R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온,
- (S)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로-벤조[c]아제핀-1-온,
- (R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-1-온,
- 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온,
- 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,3,4,5-테트라히드로벤조[d]아제핀-2-온,
- 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온,
- (S)-7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온,
- 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-나프토[1,8-cd]아제핀-

1-온,

5-{4-[2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

N-((1R*, 2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아세트아미드,

N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드,

N-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-프탈람산,

2-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-이소인돌-1,3-디온,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드,

5-{4-[3-(3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-3-옥소프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

N'-[3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐]-히드라진카르복실산 tert-부틸 에스테르,

N-부틸-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드,

N-헥실-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페닐부틸)-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(5-페닐펜틸)-프로피온아미드,

N-(2-히드록시페닐)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-페닐프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-o-톨릴-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-프로피온아미드,

2-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-2-메틸프로피온산,

2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산 메틸 에스테르,

2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산 메틸 에스테르,

2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페녹시부틸)-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(2-트리플루오로메틸페녹시)-부틸]-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-프로피온아미드,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(3-메톡시페녹시)-부틸]-프로피온아미드,

N-[4-(2,3-디메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(2-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온

아미드,

N-[4-(3-히드록시-2-메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(3-히드록시-2-메틸페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(2-아세틸-3-메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드,

2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6,N,N-트리메틸벤즈아미드,

2-플루오로-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드,

2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산,

N-[4-(2-아세틸-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(2-시아노-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드,

2-(4-{2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르,

2-(4-{(S)-2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸프로피온산 메틸 에스테르,

3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸프로피온산 tert-부틸 에스테르,

(1R*,2R*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르,

(1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르,

N-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-N-메틸벤젠술폰아미드,

N-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-N-메틸메탄술폰아미드,

C-시클로헥실-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드,

N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드,

에탄술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,

부탄-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,

프로판-2-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,
 옥탄-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,
 N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드,
 N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-C-페닐-메탄술폰아미드,
 4-플루오로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드,
 3,4-디클로로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드,
 3-(4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸술폰과모일}-페닐)-프로피온산,
 2-히드록시-5-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸술폰과모일}-벤조산,
 나프탈렌-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,
 2-나프탈렌-1-일-에탄술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-C-페닐메탄술폰아미드,
 C-(4-플루오로페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-이소프로필벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드,
 C-(3-아미노페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,4,6-트리아이소프로필벤젠술폰아미드,
 2-히드록시-5-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필술폰과모일}-벤조산,
 3-아미노-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드,
 4-아미노-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3,5-디메틸벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-디메틸벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드,
 4-tert-부틸-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드,
 4-(1,1-디메틸프로필)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3,4-디메톡시벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤젠술폰아미드,

바이페닐-4-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2-페녹시벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3-페녹시벤젠술폰아미드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-비스-(2,2,2-트리플루오
 로에톡시)-벤젠술폰아미드,
 2,2-디페닐에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드,
 C-(2-아미노페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아
 미드,
 나프탈렌-1-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드,
 C-시클로헥실-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드,
 2-나프탈렌-1-일-에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아
 미드,
 2-페닐-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-
 일)-페닐]-프로필}-아미드,
 2-옥소-2H-크로멘-6-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미
 드,
 N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐프로필}-N-이소프로필벤젠술폰아미드,
 N-(1-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-시클로프로필)-벤젠술폰아미
 드,
 N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-메탄술폰아미드,
 에탄술폰산 ((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-아미드,
 N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-페닐-메탄술폰아
 미드,
 N-((R)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-페닐메탄술폰아미
 드,
 N-(4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸)-메탄술폰아미드,
 N-(5-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-펜틸)-메탄술폰아미드,
 5-[2-히드록시-4-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-[2-(1-메탄술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-(1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-((S)-1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-((R)-1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-(1-벤젠술폰닐-1H-피롤-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-[2-(1-벤젠술폰닐아제판-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-[2-((R)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐]-1,1-디옥소-
 1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

5-{4-[2-((R)-2-벤젠술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

5-(2-히드록시-4-{2-[2-(4-트리플루오로메틸벤젠술폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일]-에틸}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

5-(2-히드록시-4-[2-(2-페닐메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

5-{4-[2-(1,1-디옥소-1,2-티아지난-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드,

N-((1R,2S)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드,

N-((1S,2R)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드,

에탄술폰산 ((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아미드,

N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-벤젠술폰아미드,

(S)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드,

(S)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페닐부틸)-프로피온아미드,

N-((S)-1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤젠술폰아미드,

tert-부틸 [(2-[4-(1,1-디옥시도-4-옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-3-히드록시페닐]에틸)아미노]술폰닐]카르바메이트,

1-시클로헥실-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아,

1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-3-페닐-우레아,

1-에틸-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아,

1-아다만탄-1-일-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아,

벤젠술폰닐-N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-우레아,

1-(2,4-디메톡시벤질)-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아,

1-(2-히드록시에틸)-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아,

3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-1,1-비스-(2-메톡시에틸)-우레아,

모르폴린-4-카르복실산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,

4-(3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레이도)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-3-피페리딘-4-일-우레아,

1-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3-페닐-우레아,

1-시클로헥실-3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-우레아,

- 1-아다만탄-1-일-3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-페닐)-프로필]-우레아,
- 3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온,
- 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 에틸아미드,
- 5-(2-히드록시-4-메탄술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(4-에탄술폰닐메틸-2-히드록시-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(프로판-2-술폰닐메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(4-벤젠술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(2-히드록시-4-메탄술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(4-에탄술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(프로판-2-술폰닐메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(2-히드록시-4-메틸술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(4-에틸술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-(2-히드록시-4-이소프로필술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2-벤젠술폰닐에틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(4-벤젠술폰닐부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2-벤조일부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2-벤조일펜틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2,3-디페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2-벤질-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2,2-디메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(1-옥소-인단-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조시클로헵텐-5-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2-메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{2-히드록시-4-[2-(히드록시페닐메틸)-부틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-{2-히드록시-4-[2-(히드록시페닐메틸)-펜틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[4-(2-벤질-3-히드록시-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
- 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2,2-디메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,

- 5-[2-히드록시-4-(1-히드록시인단-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2-메톡시-3-페닐-프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1-히드록시에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시핵실)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(1-히드록시시클로핵실)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(3-히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 [3'-히드록시-4'-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-바이페닐-4-일]-아세트산,
 5,5'-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온,
 5-(4-푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-티오펜-3-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4-벤조푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(6-메톡시벤조푸란-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[1-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(테트라히드로푸란-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-(2,3-디히드로벤조푸란-3-일)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2H-피라졸-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-피라졸-1-일메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-펜탄산,
 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부탄-1-술폰산,
 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부티로니트릴,
 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸-부티로니트릴,
 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-3,3-디메틸부티로니트릴,
 [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실릴에틸 에스테르,

[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산,
 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온,
 5-(4-에틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4-헥실-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-이소부틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-(3,3-디메틸부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4-시클로헥실메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4-시클로헥실메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[1-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-(2-아미노벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시-5-메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[4-(2-아미노메틸벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세토니트릴,
 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르,
 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산,
 N-에틸-2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트아미드,
 5-(2-히드록시-4-{2-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-벤질}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-{2-히드록시-4-[2-(2-히드록시에틸)-벤질]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-[2-히드록시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4-벤젠술폰닐-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-트리플루오로메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤조니트릴,
 5-(4-클로로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온,
 5-(2-히드록시-4,6-디메틸페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온,
 5-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온, 및
 5-(3,5-디플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
 으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염.

청구항 41

PTPase 활성의 억제를 필요로 하는 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항 또는 제40항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PTPase 활성의 억제 방법.

청구항 42

PTPase 활성에 의해 매개되는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항 또는 제40항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PTPase 활성에 의해 매개되는 상태의 치료 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 치료상 유효량의 상기 화합물과 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제의 조합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 44

PTP-1B 활성에 의해 매개되는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항 또는 제40항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PTP-1B 활성에 의해 매개되는 상태의 치료 방법.

청구항 45

글루코스 수준의 조절을 필요로 하는 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항 또는 제40항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 글루코스 수준을 조절하는 방법.

청구항 46

인슐린 내성, 당내인성 장애, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 이상지질혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환, 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항 또는 제40항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인슐린 내성, 당내인성 장애, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 이상지질혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환, 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료 방법.

청구항 47

치료상 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 인슐린 내성, 당내인성 장애, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 이상지질혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환, 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 49

조합 치료상 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물을 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 인슐린 내성, 당내인성 장애, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 이상지질혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환, 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 52

제49항 또는 제50항에 따른 제약 조성물의 PTPase 활성에 의해 매개되는 상태 치료용 의약의 제조를 위한 용도.

청구항 53

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 PTPase 활성에 의해 매개되는 상태 치료용 제약 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, PTPase 활성에 의해 매개되는 상태가 인슐린 내성, 당내인성 장애, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 이상지질혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환, 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 55

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물.

명세서

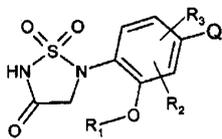
기술분야

<1> 본 발명은 티아디아졸리딘은 유도체, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 이들의 제조 방법, 및 상기 화합물을 사용하여 단백질 티로신 포스파타제에 의해 매개되는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<2> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



- <3>
- <4> 상기 식에서,
- <5> Q는
- <6> i) -X이거나; 또는
- <7> ii) -Y-(CH₂)_n-(CR₈R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X이고, 여기서
- <8> Y는 산소 또는 S(O)_q이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나, 또는
- <9> Y는 -C≡C- 또는 -C=C-이거나, 또는
- <10> Y는 시클로프로필이거나, 또는
- <11> Y는 존재하지 않고;
- <12> n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <13> R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나, 또는
- <14> R₈ 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

- <15> p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;
- <16> Z는 존재하지 않거나, 또는
- <17> Z는 -C(O)-O-이거나, 또는
- <18> Z는 -C(O)-이거나, 또는
- <19> Z는 -C(O)-NR_α-알킬렌- 또는 -C(O)-NR_α-알킬렌-O-이고, 이 때 R_α는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는
- <20> Z는 -CO-NR_α-(CH₂)_n-(CR₈·R₉)_p'-(CH₂)_m'- 또는 -C(O)-NR_α-(CH₂)_n-(CR₈·R₉)_p'-(CH₂)_m'-O-이고, 이 때 p'는 0이거나 또는 1의 정수이고, n' 및 m'는 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고, R₈' 및 R₉'는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R_α는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는
- <21> Z는 -NR_α'-C(O)- 또는 -NR_α'-C(O)-O-이고, 이 때 R_α'는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_α' 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는
- <22> Z는 -C(O)-NH-NH-C(O)-O-이거나, 또는
- <23> Z는 -S(O)₂- 또는 -S(O)-이거나, 또는
- <24> Z는 -NR_β-S(O)₂-이고, 이 때 R_β는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_β 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는
- <25> Z는 -NH-S(O)₂-NH-C(O)-O-이거나, 또는
- <26> Z는 -NR_γ-C(O)-NR_γ'-이고, 이 때 R_γ'는 H, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 알콕시이고, R_γ는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_γ 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는 R_γ' 및 X는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는
- <27> Z는 -NR_τ-C(O)-NH-S(O)₂-이고, 이 때 R_τ는 H 또는 저급 알킬이고,
- <28> X는 수소, 히드록시, NH₂, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, 치환 또는 비치환된 알킬, -S(O)-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- <29> R₁은 수소, -C(O)R₄, -C(O)NR₅R₆ 또는 -C(O)OR₇이고, 여기서
- <30> R₄ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 알킬이며, 이들은 할로젠, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;
- <31> R₆ 및 R₇은 서로 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 알킬이며, 이들은 할로젠, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;
- <32> R₂ 및 R₃은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C₁₋₃)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시이고;
- <33> 여기서 X가 아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 n + m + p는 1 초과 또는 0이거나, 또는
- <34> X가 -O-아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 n + m + p는 0이 아니거나. 또는

- <35> X가 -S-아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나, 또는
- <36> X가 -CH₂-아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나, 또는
- <37> X가 아릴이고, Z가 존재하지 않고, Y가 -O-이거나 또는 Y가 -S-인 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니고;
- <38> Q는 -CH₂-아릴, -S-아릴 또는 -O-아릴일 수 없다.
- <39> 바람직하게는, Z 관능기의 배향은 나열된 관능기 -Z → X의 우측에 X 기가 있는 것으로, 예를 들면 Z는 -NR α '-C(O)-임은 Z가 -NR α '-C(O)-X임을 의미한다.
- <40> 본 발명의 화합물은 단백질 티로신 포스파타제 (PTPase)의 억제제이며, 특히 화학식 I의 화합물은 PTPase-1B (PTP-1B) 및 T-세포 PTPase (TC PTP)를 억제하므로, PTPase 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 인슐린 내성, 당내인성 장애, 비만, 진성 당뇨병, 고혈압 및 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 이상지질혈증, 예를 들면 고지혈증 및 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 증양 및 암종, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- <41> 아래 본 발명의 화합물을 설명하는데 사용된 여러 용어의 정의를 나열하였다. 이들 정의는 개별적으로 또는 보다 큰 기의 일부로서 특정한 경우에 달리 한정되지 않는 한 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 용어에 적용된다. 일반적으로, 알킬기가 구조의 일부로 언급된 경우에는 모두 임의로 치환된 알킬도 포함된다.
- <42> 따라서, 용어 "임의로 치환된 알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 비치환된 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 나타낸다. 비치환된 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸헵틸, 옥틸 등이 있다. 치환된 알킬기는 할로젠, 히드록시, 시클로알킬, 시클로알콕시, 아실, 아실옥시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포아미도, 술포아미드, 니트로, 시아노, 유리 또는 에스테르화된 카르복시, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 헤테로아르알콕시, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴옥시, 예컨대 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜, 피페리딜, 모르폴리닐 등의 기들 중 하나 이상의 기에 의해 치환된 알킬기를 포함하나 이들로 한정되지는 않는다.
- <43> 용어 "저급 알킬"은 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 상기 기재된 바와 같은 임의의 상기 알킬기를 나타낸다.
- <44> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- <45> 용어 "알케닐"은 2개 이상의 탄소 원자를 갖고, 부착 지점에 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 임의의 상기 알킬기를 나타낸다. 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- <46> 용어 "알키닐"은 2개 이상의 탄소 원자를 갖고, 부착 지점에 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 임의의 상기 알킬기를 나타낸다. 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- <47> 용어 "알킬렌"은 단일 결합에 의해 연결된 2 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 브릿지, 예를 들면 -(CH₂)_x- (여기서, x는 2 내지 6임)를 나타내며, 이는 0, S, S(O), S(O)₂ 또는 NR" (여기서, R"는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아실, 카르바모일, 술포닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 등일 수 있음)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 개재될 수 있고; 알킬렌은 또한 히드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, 알콕시, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 유리 또는 에스테르화된 카르복시, 카르바모일, 술포아미드, 임의로 치환된 아미노, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 알케닐, 알키닐 또는 (C₁₋₈)알킬 (할로젠, 히드록시, 시클로알킬, 시클로알콕시, 아실, 아실옥시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포아미도, 술포아미드, 니트로, 시아노, 유리 또는 에스테르화된 카르복시, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 헤테로아르알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴옥시 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

- <48> 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소기를 나타내며, 이들은 각각 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카르바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐아미노, 알콕시카르보닐, 술폰닐, 술폰아미도, 술포모일, 헤테로시클릴 등과 같은 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- <49> 모노시클릭 탄화수소기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- <50> 바이시클릭 탄화수소기의 예로는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 바이시클로[2.1.1]헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸 등이 있다.
- <51> 트리시클릭 탄화수소기의 예로는 아다만틸 등이 있다.
- <52> 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 나타낸다.
- <53> 용어 "알카노일"은 알킬-C(O)-를 나타낸다.
- <54> 용어 "알카노일옥시"는 알킬-C(O)-O-를 나타낸다.
- <55> 용어 "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"는 각각 알킬-NH- 및 (알킬)₂N-를 나타낸다.
- <56> 용어 "알카노일아미노"는 알킬-C(O)-NH-를 나타낸다.
- <57> 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 나타낸다.
- <58> 용어 "알킬아미노티오카르보닐"은 알킬-NHC(S)-를 나타낸다.
- <59> 용어 "트리알킬실릴"은 (알킬)₃Si-를 나타낸다.
- <60> 용어 "트리알킬실릴옥시"는 (알킬)₃SiO-를 나타낸다.
- <61> 용어 "알킬티오노"는 알킬-S(O)-를 나타낸다.
- <62> 용어 "알킬술폰닐"은 알킬-S(O)₂-를 나타낸다.
- <63> 용어 "알콕시카르보닐"은 알킬-O-C(O)-를 나타낸다.
- <64> 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 알킬-O-C(O)-NH-를 나타낸다.
- <65> 용어 "알콕시카르보닐옥시"는 알킬-O-C(O)O-를 나타낸다.
- <66> 용어 "카르복시카르보닐"은 HO-C(O)C(O)-를 나타낸다.
- <67> 용어 "카르바모일"은 H₂NC(O)-, 알킬-NHC(O)-, (알킬)₂NC(O)-, 아릴-NHC(O)-, 알킬(아릴)-NC(O)-, 헤테로아릴-NHC(O)-, 알킬(헤테로아릴)-NC(O)-, 아르알킬-NHC(O)-, 알킬(아르알킬)-NC(O)- 등을 나타낸다.
- <68> 용어 "술포모일"은 H₂NS(O)₂-, 알킬-NHS(O)₂-, (알킬)₂NS(O)₂-, 아릴-NHS(O)₂-, 알킬(아릴)-NS(O)₂-, (아릴)₂NS(O)₂-, 헤테로아릴-NHS(O)₂-, 아르알킬-NHS(O)₂-, 헤테로아르알킬-NHS(O)₂- 등을 나타낸다.
- <69> 용어 "술폰아미도"는 알킬-S(O)₂-NH-, 아릴-S(O)₂-NH-, 아르알킬-S(O)₂-NH-, 헤테로아릴-S(O)₂-NH-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-NH-, 알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 아르알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-N(알킬)- 등을 나타낸다.
- <70> 용어 "술폰닐"은 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 아르알킬술폰닐, 헤테로아르알킬술폰닐 등을 나타낸다.
- <71> 용어 "술폰네이트" 또는 "술폰닐옥시"는 알킬-S(O)₂-O-, 아릴-S(O)₂-O-, 아르알킬-S(O)₂-O-, 헤테로아릴-S(O)₂-O-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-O- 등을 나타낸다.

- <72> 용어 "임의로 치환된 아미노"는 아실, 술폰닐, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 헤테로아르알콕시카르보닐, 카르복시카르보닐, 카르바모일, 알킬아미노티오카르보닐, 아릴아미노티오카르보닐 등과 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있는 1급 또는 2급 아미노기를 나타낸다.
- <73> 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 바이페닐 및 디페닐기를 나타내며, 이들은 각각 알킬, 트리플루오로메틸, 할로, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 아실, 알카노일, 알카노일옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 술폰네이트, 헤테로시클릴 등과 같은 1 내지 5개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- <74> 용어 "모노시클릭 아릴"은 아릴에 대해 기재된 바와 같은 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- <75> 용어 "아르알킬"은 알킬기를 통해 직접 결합된 아릴기, 예컨대 벤질을 나타낸다.
- <76> 용어 "아르알카노일"은 아르알킬-C(O)-를 나타낸다.
- <77> 용어 "아르알킬티오"는 아르알킬-S-를 나타낸다.
- <78> 용어 "아르알콕시"는 알콕시기를 통해 직접 결합된 아릴기를 나타낸다.
- <79> 용어 "아릴술폰닐"은 아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- <80> 용어 "아릴티오"는 아릴-S-를 나타낸다.
- <81> 용어 "아로일"은 아릴-C(O)-를 나타낸다.
- <82> 용어 "아로일아미노"는 아릴-C(O)-NH-를 나타낸다.
- <83> 용어 "아릴옥시카르보닐"은 아릴-O-C(O)-를 나타낸다.
- <84> 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 하나 이상의 탄소 원자-함유 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 방향족 또는 부분적으로 또는 완전히 포화된 비방향족 시클릭기 (예를 들면, 4-원 내지 7-원 모노시클릭, 7-원 내지 12-원 바이시클릭, 또는 10-원 내지 15-원 트리시클릭 고리계임)를 나타낸다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭기의 고리는 각각 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 또한 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다.
- <85> 모노시클릭 헤테로시클릭기의 예로는 피롤리딘, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐 (예컨대, 트리옥스티아디아졸리디닐; 1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 디옥스테트라히드로티오펜, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란, 1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온, 1,1-디옥소-1,2-티아지나닐 (예컨대, 1,1-디옥소-1,2-티아지나닐-3-일), 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일 등이 있다.
- <86> 바이시클릭 헤테로시클릭기의 예로는 인돌릴, 디히드로인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아지닐, 퀴놀리디닐, 퀴나졸린 (예컨대, 1H-퀴나졸린-2,4-디온), 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 크로메네닐 (예컨대, 2-옥소-2H-크로메네닐), 이소인돌-1,3-디온, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 벤조디아제피닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라히드로이소퀴놀리닐 (예컨대, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일), 테트라히드로-벤조[b]아제핀 (예컨대, 테트라히드로-벤조[b]아제피논, 1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온), 프탈라지닐 등이 있다.
- <87> 트리시클릭 헤테로시클릭기의 예로는 카르바졸릴, 디벤조아제피닐, 디티에노아제피닐, 벤즈인돌릴, 페난트롤리

닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 크산테닐, 카르볼리닐 등이 있다.

<88> 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 또한 하나 이상의 고리 내에 아미드 (즉, 아실 또는 알콕시카르보닐에 의해 치환된 니트로 고리 구성원 또는 -NH-CO-) 또는 술폰아미드 (예를 들면, 술포모일에 의해 치환된 니트로 고리 구성원 또는 -NH-S(O)₂-) 관능기를 포함하는 헤테로시클릴기를 포함하며, 이는 이하 "아미드"형 헤테로시클릴로 지칭된다. 아미드형 헤테로시클릴의 예로는 옥소피롤리디닐, 피리딘-X-온 (예를 들면, 피리딘-2-온), 피페리딘-X-온 (예컨대, 피페리딘-2-온), 아제판-2-온, 아실피페리디닐 (예컨대, 1-아세틸피페리딘-2-일), 옥소티아디아졸리디닐 (예를 들면, 1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일), 피페리딘-1-카르복실산 알킬 에스테르 (피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르), 아제판-2-온, 아제판-1-카르복실산 알킬 에스테르 (예를 들면, 아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르), 디히드로-2H-이소퀴놀리논 (예를 들면, 디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온, 또는 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온), 벤조아제피논 (예컨대, 2,3-디히드로-벤조[c]아제핀-1-온, 1,2,4,5-테트라히드로-벤조[c]아제핀-1-온, 1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온, 1,3,4,5-테트라히드로벤조[d]아제핀-2-온, 6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온, 3,4-디히드로-2H-나프톨[1,8-c,d]아제핀-1-온, 2,3,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-1-온, 이소인돌-1,3-디온, 1-아세틸피페리딘-2-일, 피페리딘-1-카르복실산 알킬 에스테르, 1-메탄술폰닐피페리딘-2-일이 있다.

<89> 용어 "헤테로시클릴"은 치환된 헤테로시클릭기를 포함한다. 치환된 헤테로시클릭기는 다음과 같은 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클릭기를 나타낸다.

<90> (a) 임의로 치환된 알킬;

<91> (b) 히드록시 (또는 보호된 히드록시);

<92> (c) 할로;

<93> (d) 옥소 (즉, =O);

<94> (e) 임의로 치환된 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노;

<95> (f) 알콕시;

<96> (g) 시클로알킬;

<97> (h) 카르복시;

<98> (i) 헤테로시클로옥시;

<99> G) 알콕시카르보닐, 예컨대 비치환된 저급 알콕시카르보닐;

<100> (k) 머캡토;

<101> (l) 니트로;

<102> (m) 시아노;

<103> (n) 술포모일 또는 술폰아미도;

<104> (o) 알킬카르보닐옥시;

<105> (p) 아릴카르보닐옥시;

<106> (q) 아릴티오;

<107> (r) 아릴옥시;

<108> (S) 알킬티오;

<109> (t) 포르밀;

<110> (u) 카르바모일;

<111> (v) 아르알킬;

<112> (w) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로로 임의로 치환된 아릴;

- <113> (x) 술포닐; 및
- <114> (y) 알카노일.
- <115> 용어 "헤테로시클로옥시"는 산소 브릿지를 통해 결합된 헤테로시클릭기를 나타낸다.
- <116> 용어 "헤테로아릴"은 방향족 헤테로고리, 예를 들면 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 예컨대 1H-벤조이미다졸-2-일, 벤조푸릴 등 (예를 들면, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로에 의해 임의로 치환됨)을 나타낸다.
- <117> 용어 "헤테로아릴술포닐"은 헤테로아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- <118> 용어 "헤테로아로일"은 헤테로아릴-C(O)-를 나타낸다.
- <119> 용어 "헤테로아로일아미노"는 헤테로아릴-C(O)NH-를 나타낸다.
- <120> 용어 "헤테로아르알킬"은 알킬기를 통해 결합된 헤테로아릴기를 나타낸다.
- <121> 용어 "헤테로아르알카노일"은 헤테로아르알킬-C(O)-를 나타낸다.
- <122> 용어 "헤테로아르알카노일아미노"는 헤테로아르알킬-C(O)NH-를 나타낸다.
- <123> 용어 "아실"은 알카노일, 시클로알카노일, 아로일, 헤테로아로일, 아르알카노일, 헤테로아르알카노일 등을 나타낸다.
- <124> 용어 "아실옥시"는 알카노일옥시, 시클로알카노일옥시, 아로일옥시, 헤테로아로일옥시, 아르알카노일옥시, 헤테로아르알카노일옥시 등을 나타낸다.
- <125> 용어 "아실아미노"는 알카노일아미노, 시클로알카노일아미노, 아로일아미노, 헤테로아로일아미노, 아르알카노일아미노, 헤테로아르알카노일아미노 등을 나타낸다.
- <126> 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 알킬-O-C(O)-NH-를 나타낸다.
- <127> 용어 "에스테르화된 카르복시"는 임의로 치환된 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 헤테로시클로옥시카르보닐 등을 나타낸다.
- <128> 본 발명의 임의의 화합물의 제약상 허용되는 염은 염기와 형성된 염, 즉 양이온성 염, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 염 뿐만 아니라, 암모늄 염, 예컨대 암모늄, 트리메틸암모늄, 디에틸암모늄 및 트리스(히드록시메틸)-메틸-암모늄 염, 및 아미노산과의 염을 나타낸다.
- <129> 이와 유사하게, 산 부가염, 예컨대 미네랄산, 유기 카르복실산 및 유기 술포산, 예를 들면 염산, 말레산 및 메탄술포산과 형성된 염이 제공될 수 있다 (염기성 기, 예컨대 피리딘이 구조의 일부를 구성함).
- <130> 상기 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명은 화학식 I의 1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 유도체, 이를 함유하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 치료상 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이들의 제약 조성물을 투여하여 PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성과 관련된 상태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- <131> Q가 -Y-(CH₂)_n-(CR₃R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X이고, 여기서
- <132> Y는 산소 또는 S(O)_q이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나, 또는
- <133> Y는 -C≡C- 또는 -C=C-이거나, 또는
- <134> Y는 시클로프로필이거나, 또는
- <135> Y는 존재하지 않고;
- <136> n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <137> R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테

테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나, 또는

- <138> R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;
- <139> p 는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;
- <140> Z 는 존재하지 않거나, 또는
- <141> Z 는 $-C(O)-O-$ 이거나, 또는
- <142> Z 는 $-C(O)-$ 이거나, 또는
- <143> Z 는 $-C(O)-NR_{\alpha}$ -알킬렌- 또는 $-C(O)-NR_{\alpha}$ -알킬렌- $O-$ 이고, 이 때 R_{α} 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는
- <144> Z 는 $-CO-NR_{\alpha}-(CH_2)_{n'}-(CR_8R_9)_{p'}-(CH_2)_{m'}-$ 또는 $-C(O)-NR_{\alpha}-(CH_2)_{n'}-(CR_8R_9)_{p'}-(CH_2)_{m'}-O-$ 이고, 이 때 p' 는 0이거나 또는 1의 정수이고, n' 및 m' 는 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고, R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R_{α} 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는
- <145> Z 는 $-NR_{\alpha}'-C(O)-$ 또는 $-NR_{\alpha}'-C(O)-O-$ 이고, 이 때 R_{α}' 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_{α}' 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는
- <146> Z 는 $-C(O)-NH-NH-C(O)-O-$ 이거나, 또는
- <147> Z 는 $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)-$ 이거나, 또는
- <148> Z 는 $-NR_{\beta}-S(O)_2-$ 이고, 이 때 R_{β} 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_{β} 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는
- <149> Z 는 $-NH-S(O)_2-NH-C(O)-O-$ 이거나, 또는
- <150> Z 는 $-NR_{\gamma}-C(O)-NR_{\gamma}'-$ 이고, 이 때 R_{γ}' 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 알콕시이고, R_{γ} 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_{γ} 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는 R_{γ}' 및 X 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나, 또는
- <151> Z 는 $-NR_{\tau}-C(O)-NH-S(O)_2-$ 이고, 이 때 R_{τ} 는 H 또는 저급 알킬이고,
- <152> X 는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, 치환 또는 비치환된 알킬, $-S(O)-OH$, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- <153> R_1 은 수소, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ 또는 $-C(O)OR_7$ 이고, 여기서
- <154> R_4 및 R_5 는 서로 독립적으로 수소, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 알킬이며, 이들은 할로젠, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;
- <155> R_6 및 R_7 은 서로 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 알킬이며, 이들은 할로젠, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;
- <156> R_2 및 R_3 은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C_{1-3}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시이고;

- <157> 여기서 X가 아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 1 초과 또는 0이거나, 또는
- <158> X가 -O-아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나. 또는
- <159> X가 -S-아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나, 또는
- <160> X가 -CH₂-아릴이고, Y 및 Z가 존재하지 않는 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니거나, 또는
- <161> X가 아릴이고, Z가 존재하지 않고, Y가 -O-이거나 또는 Y가 -S-인 경우에 $n + m + p$ 는 0이 아니고;
- <162> Q는 -CH₂-아릴, -S-아릴 또는 -O-아릴일 수 없는
- <163> 화학식 I의 화합물 (알파 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <164> 바람직하게는, Z 관능기의 배향은 나열된 관능기 -Z → X의 우측에 X 기가 있는 것으로, 예를 들면 Z는 -NR^α'-C(O)-임은 Z가 -NR^α'-C(O)-X임을 의미한다.
- <165> Y가 산소이거나; 또는
- <166> Y가 -C≡C- 또는 -C=C-이거나; 또는
- <167> Y가 시클로프로필이거나; 또는
- <168> Y가 존재하지 않고;
- <169> X가 수소, 히드록시, NH₂, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, 치환 또는 비치환된 알킬, -S(O)-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴옥시이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인
- <170> 알파 군의 화합물이 바람직하다.
- <171> R₂ 및 R₃이 수소인 알파 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <172> R₁이 수소인 알파 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <173> 또한, n이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고; m이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고; p가 0 또는 1인 알파 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <174> 특히, $m + n + p$ 가 0 내지 7이거나 또는 바람직하게는 0 내지 5인 알파 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <175> Q가 -Y-(CH₂)_n-(CR₈R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X이고, 여기서
- <176> Y는 산소 또는 S(O)_q이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는
- <177> Y는 -C≡C- 또는 -C=C-이거나; 또는
- <178> Y는 시클로프로필이거나; 또는
- <179> Y는 존재하지 않고;
- <180> n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <181> R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이고;
- <182> p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;
- <183> Z는 존재하지 않거나; 또는
- <184> Z는 -CO-O-이거나; 또는

- <185> Z는 -CO-이고;
- <186> X는 수소, 히드록시, NH₂, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, -SO-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인
- <187> 화학식 I의 화합물 (A 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <188> Y가 산소이거나; 또는
- <189> Y가 시클로프로필이거나; 또는
- <190> Y가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <191> A 군에서,
- <192> R₈ 및 R₉가 서로 독립적으로 수소, 알콕시, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 아릴 또는 알킬인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <193> X가 수소, 히드록시, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 치환 또는 비치환된 아릴이고, 이 때 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <194> R₂ 및 R₃이 수소인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <195> R₁이 수소인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <196> 또한, n이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고; m이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고; p가 0 또는 1인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <197> 특히, m + n + p가 0 내지 4인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <198> 다른 바람직한 화합물은 m + n + p가 1 내지 3이고, n이 1인 A 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <199> 다른 바람직한 화합물은 X가 치환 또는 비치환된 페닐인 A 군의 화합물이다.
- <200> Q가 -Y-(CH₂)_n-(CR₃R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X이고, 여기서
- <201> Y는 산소 또는 S(O)_q이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는
- <202> Y는 -C≡C- 또는 -C=C-이거나; 또는
- <203> Y는 시클로프로필이거나; 또는
- <204> Y는 존재하지 않고;
- <205> n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <206> R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는
- <207> R₈ 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;
- <208> p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;
- <209> Z는 존재하지 않고;

- <210> X는 수소, 히드록시, NH₂, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, -SO-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인
- <211> 화학식 I의 화합물 (B 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <212> R₈ 및 R₉가 서로 독립적으로 수소, 알콕시, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아르알킬 또는 알킬이고, 이 때 알킬 및 아릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <213> X가 수소, NH₂, 히드록시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, -SO-OH, 치환된 또는 비치환된 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴이고; 이 때 알킬 및 아릴 기는 비치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <214> R₂ 및 R₃이 수소인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <215> R₁이 수소인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <216> 또한, n이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고;
- <217> m이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고;
- <218> p가 0 또는 1인
- <219> B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <220> 특히, m + n + p가 0 내지 6이거나 또는 바람직하게는 0 및 4인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <221> 다른 바람직한 화합물은 m + n이 0 내지 6이거나 또는 바람직하게는 0 및 4이고, p가 0인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <222> 다른 바람직한 화합물은
- <223> X가 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (바람직하게는 비치환되거나, 또는 바람직하게는 카르복시, 카르바모일 및 저급 알킬로부터 선택된, 하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환됨)로부터 선택되는 것인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <224> 다른 바람직한 화합물은
- <225> m + n이 1, 2 또는 3, 바람직하게는 1 또는 2이고,
- <226> m + m + p가 바람직하게는 2 또는 3이고,
- <227> p가 1 또는 0이고,
- <228> X가 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 (바람직하게는 비치환되거나, 또는 바람직하게는 술폰아미도, 카르복시, 카르바모일 및 저급 알킬로부터 선택된 하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환됨)인
- <229> B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <230> 다른 바람직한 화합물은
- <231> m + n이 1, 2 또는 3, 바람직하게는 1 또는 2이고,

- <232> $m + n + p$ 가 2, 3 또는 4, 바람직하게는 2 또는 3이고,
- <233> p 가 1 또는 0이고,
- <234> X가 치환 또는 비치환된 아릴 (바람직하게는 비치환되거나, 또는 바람직하게는 술폰아미도, 카르복시, 카르바모일 및 저급 알킬로부터 선택된 하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환됨)인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <235> 다른 바람직한 화합물은
- <236> $m + n$ 이 1, 2 또는 3, 바람직하게는 1 또는 2이고,
- <237> p 가 1 또는 0이고,
- <238> X가 치환 또는 비치환된 "아미드"형 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 (바람직하게는 술폰아미드인 하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환됨) 또는 아릴 (바람직하게는 술폰아미도인 하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환됨)인 B 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <239> Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서
- <240> Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q 는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는
- <241> Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는
- <242> Y는 존재하지 않고;
- <243> n 및 m 은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <244> R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는
- <245> R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;
- <246> p 는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고,
- <247> Z는 $-CO-NR_\alpha$ -알킬렌- 또는 $-CO-NR_\alpha$ -알킬렌-O-이고, 이 때 R_α 는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는
- <248> Z는 $-CO-NR_\alpha-(CH_2)_{n'}-(CR_8R_9)_{p'}-(CH_2)_m-$ 또는 $-CO-NR_\alpha-(CH_2)_{n'}-(CR_8R_9)_{p'}-(CH_2)_m-O-$ 이고, 이 때 p' 는 0이거나 또는 1의 정수이고, n' 및 m' 는 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고, R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R_α 는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는
- <249> Z는 $-NR_{\alpha'}-CO-$ 또는 $-NR_{\alpha'}-CO-O-$ 이고, 이 때 R_{α}' 는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_{α}' 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는
- <250> Z는 $-CO-NH-NH-CO-O-$ 이고;
- <251> X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인
- <252> 화학식 I의 화합물 (C 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <253> Y가 존재하지 않는 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <254> R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소, 알카노일아미노, 아르알킬, 아릴 또는 알킬인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <255> X가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르

화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴옥시인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

- <256> R₂ 및 R₃이 수소인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <257> R₁이 수소인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <258> 또한,
- <259> n이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고;
- <260> m이 0이거나 또는 1 내지 3의 정수이고;
- <261> p가 0 또는 1인
- <262> C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <263> 특히, m + n + p가 0 내지 6이거나 또는 바람직하게는 0 내지 4인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <264> 다른 바람직한 화합물은
- <265> i) m + n + p가 1 내지 3 (즉, 1, 2 또는 3)이거나,
- <266> ii) m + n이 1 내지 3 (즉, 1, 2 또는 3)이고, p가 0이거나,
- <267> iii) m + n + p가 1 내지 3 (즉, 1, 2 또는 3)이고, p가 1이거나,
- <268> iv) m이 0이고, n이 1 내지 2 (즉, 1 또는 2)이고, p가 1인
- <269> C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <270> 특히, n' 및 m'가 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 6의 정수이고, p'가 0이거나 또는 1의 정수인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <271> 특히, p' + n' + m'가 0 내지 5, 또는 3 내지 5, 즉, 3, 4 또는 5를 포함하는 것인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <272> 특히, n' 및 m'가 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 6의 정수, 바람직하게는 1 내지 4의 정수인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <273> 다른 바람직한 화합물은 n' + m'가 0 내지 5, 또는 3 내지 5, 바람직하게는 4이고, p'가 0인 C 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <274> 특히, X가 치환 또는 비치환된 페닐 (바람직하게는 비치환되거나, 또는 바람직하게는 알콕시카르보닐, 카르복시, 알콕시, 시아노, 저급 알킬, (저급 알킬)-NHCO-, (저급 알킬)₂-NC(O)- 및 히드록시로부터 선택된 하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 치환기에 의해 바람직하게 치환됨)인 C 군의 화합물이 바람직하다.
- <275> Q가 -Y-(CH₂)_n-(CR₈R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X이고, 여기서
- <276> Y는 존재하지 않고;
- <277> n 및 m은 서로 독립적으로 0이고;
- <278> p는 0이고;
- <279> Z는 존재하지 않고;
- <280> X는 수소, 히드록시, NH₂, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, -SO-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시,

치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인

- <281> 화학식 I의 화합물 (D 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <282> X가 할로겐, 시아노, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴이거나, 또는
- <283> X가 할로겐, 시아노, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 알킬인 D 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <284> R₂ 및 R₃이 서로 독립적으로 수소, 할로겐, C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시인 D 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <285> R₂ 및 R₃이 수소인 D 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <286> R₁이 수소인 D 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 바람직하다.
- <287> 또한, X가 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 D 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <288> 특히, X가 "아미드"형 헤테로시클릴에 의해 치환되거나 또는 비치환된 아릴인 D 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <289> Q가 -Y-(CH₂)_n-(CR₃R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X이고, 여기서
- <290> Y는 산소 또는 S(O)_q이거나, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는
- <291> Y는 -C≡C- 또는 -C=C-이거나; 또는
- <292> Y는 존재하지 않고;
- <293> n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <294> R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는
- <295> R₈ 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;
- <296> p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;
- <297> Z는 -SO₂- 또는 -SO-이거나; 또는
- <298> Z는 -NRβ-SO₂-이고, 이 때 Rβ는 H, 저급 알킬이거나, 또는 Rβ 및 R₉는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리, 바람직하게는 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는
- <299> Z는 -NH-SO₂-NH-CO-O-이고;
- <300> X는 수소, 히드록시, NH₂, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, -SO-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인
- <301> 화학식 I의 화합물 (E 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <302> Y가 존재하지 않는 E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <303> R₈ 및 R₉가 서로 독립적으로 수소, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴, 카르바모일이거나; 또는

- <304> R_8 및 R_9 가 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌인
- <305> E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <306> X가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬인 E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <307> R_2 및 R_3 이 수소인 E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <308> R_1 이 수소인 E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <309> 또한,
- <310> n이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;
- <311> m이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;
- <312> p가 0 또는 1인
- <313> E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <314> 특히, $m + n + p$ 가 0 내지 7이거나 또는 바람직하게는 0 내지 5인 E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <315> 다른 바람직한 화합물은
- <316> i) $m + n + p$ 가 2 또는 3이거나, 또는
- <317> ii) $m + n$ 이 2 또는 3이고, p가 0이거나, 또는
- <318> iii) n이 1 또는 2이고, m이 0 또는 1이고, 및 p가 1인 (R_8 및 R_9 가 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하는 알킬렌인 경우임)
- <319> E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <320> 다른 바람직한 화합물은
- <321> i) $m + n$ 이 1 또는 2이고, m이 0 또는 1이고, p가 1이거나, 또는
- <322> ii) n이 1 또는 2이고, m이 0 또는 1이고, p가 1인 (R_8 은 수소이고, R_9 는 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 또는 카르바모일로부터 선택되는 경우임)
- <323> E 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <324> 다른 바람직한 화합물은 X가 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 바이페닐, 치환 또는 비치환된 벤질, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 1 또는 2개의 페닐에 의해 치환된 메틸, 1 또는 2개의 페닐에 의해 치환된 에틸, 또는 시클로알킬에 의해 치환된 메틸로부터 선택되는 것인 E 군의 화합물이다.
- <325> Q가 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ 이고, 여기서
- <326> Y는 산소 또는 $S(O)_q$ 이고, 이 때 q는 0이거나 또는 1 또는 2의 정수이거나; 또는
- <327> Y는 $-C\equiv C-$ 또는 $-C=C-$ 이거나; 또는
- <328> Y는 존재하지 않고;
- <329> n 및 m은 서로 독립적으로 0이거나 또는 1 내지 8의 정수이고;
- <330> R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소, 히드록실, 알콕시, 알카노일, 알카노일아미노, 알콕시카르보닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르바모일, 아릴 또는 알킬이거나; 또는
- <331> R_8 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이고;
- <332> p는 0이거나 또는 1 또는 2로부터 선택된 정수이고;

- <333> Z는 $-NR_X-CO-NR_X'$ -이고, 이 때 R_X' 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 알콕시이고, R_X 는 H, 저급 알킬이거나, 또는 R_X 및 R_9 는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는 R_X' 및 X는 조합되어 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 내지 7-원 고리를 형성하는 알킬렌이거나; 또는
- <334> Z는 $-NR_\tau-CO-NH-SO_2$ -이고, 이 때 R_τ 는 H 또는 저급 알킬이고;
- <335> X는 수소, 히드록시, NH_2 , 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, $-SO-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오인
- <336> 화학식 I의 화합물 (F 군으로 지칭됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <337> Y가 존재하지 않는 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <338> R_8 및 R_9 가 서로 독립적으로 수소인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <339> X가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <340> R_2 및 R_3 이 수소인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <341> R_X' 가 H 또는 저급 알킬인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <342> R_1 이 수소인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <343> 특히, $m + n + p$ 가 0 내지 7이거나 또는 바람직하게는 0 내지 5 또는 2 및 3인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <344> 또한,
- <345> n이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;
- <346> m이 0이거나 또는 1 내지 4의 정수이고;
- <347> p가 0 또는 1인
- <348> F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <349> 특히,
- <350> $m + n + p$ 가 2 또는 3이고,
- <351> X가 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 벤질, 또는 치환 또는 비치환된 시클로헥실인 F 군의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <352> - 용어 알킬이 바람직하게는 저급 알킬을 나타내고,
- <353> - 아릴이 바람직하게는 페닐이고/거나
- <354> - R_8 및 R_9 가 존재하는 경우에 R_8 또는 R_9 중 적어도 하나가 수소인
- <355> 임의의 상기 기재된 군에 따른 화합물이 바람직하다.
- <356> R_8 또는 R_9 가 비치환되거나 또는 상이한 기에 대해 상기 본원에서 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환 기에 의해 임의로 치환된, 상기 본원에서 기재된 임의의 화학식에 따른 화합물 또는 상기 본원에서 기재된 임의

의 군에 따른 화합물이 바람직하다.

- <357> X가 수소, 히드록시, NH₂, 할로겐, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알킬티오, 치환 또는 비치환된 알킬, -S(O)-OH, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알콕시, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 아실옥시, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 치환 또는 비치환된 에스테르화된 카르복시, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로옥시, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 아르알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 아르알킬티오, 치환 또는 비치환된 아릴티오이고, 이 때 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 또는 상이한 기에 대해 상기 본원에서 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환된, 상기 본원에서 기재된 임의의 화학식에 따른 화합물 또는 상기 본원에서 기재된 임의의 군에 따른 화합물이 바람직하다.
- <358> 한 실시양태에서, 치환기는 서로 독립적으로 할로겐, 시아노, 옥소, 아미노, 히드록시, 술폰아미도, 카르복시, 카르바모일, 술폰닐, -SO-C₁₋₆알킬, -SO₂-OH, 알콕시카르보닐, 알카노일, 알킬, 트리플루오로메틸, 알콕시, 아릴, 트리플루오로메틸, 아릴옥시, 헤테로시클릴 (예를 들면, "아미드"형 헤테로시클릴) 및 시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬기는 서로 독립적으로 카르복시, 아미노, 히드록시 또는 할로겐으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 아릴기는 서로 독립적으로 예를 들면 할로겐, 아미노, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- <359> 추가의 실시양태에서, 치환기는 서로 독립적으로 할로겐, 시아노, 옥소, 아미노, 히드록시, -NH-SO₂-C₁₋₆ 알킬, -NH-SO₂-페닐, 카르복시, (저급 알킬)-NHC(O)-, (저급 알킬)₂-NC(O)-, -C(O)-O-C₁₋₆ 알킬, -C(O)-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬, -C(O)-C₁₋₆ 알킬, 트리플루오로메틸, -SO₂-OH, -SO₂-페닐, -SO₂-C₁₋₆ 알킬, -SO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 페닐, 트리플루오로메틸, 페닐-O-, 헤테로시클릴 (예를 들면, "아미드"형 헤테로시클릴) 및 시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬기는 서로 독립적으로 카르복시, 아미노, 히드록시 또는 할로겐으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 페닐기는 서로 독립적으로 예를 들면 할로겐, 아미노, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- <360> 본 발명의 특정 실시양태는 아래 구체적으로 예시된 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염이다.
- <361> 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드
- <362> 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N-메틸 벤즈아미드
- <363> 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N,N-디메틸벤즈아미드
- <364> 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N,N-디메틸벤즈아미드
- <365> 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드
- <366> 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N-메틸벤즈아미드
- <367> 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조산
- <368> 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조산
- <369> 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조니트릴
- <370> 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤조니트릴
- <371> 5-(2-히드록시-4-페네틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <372> 5-(2-히드록시-4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <373> 5-(4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <374> 5-(4-[2-(2-플루오로페닐)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <375> 5-[2-히드록시-4-(2-펜타플루오로페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

- <376> 5-[2-히드록시-4-(2-p-톨릴에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <377> 5-{2-히드록시-4-[2-(4-옥틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <378> 5-[4-(2-바이페닐-4-일-에틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <379> 5-{4-[2-(4-tert-부틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <380> 5-{4-[2-(2,5-디메틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <381> 5-{4-[2-(2,4-디메틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <382> 5-{2-히드록시-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <383> 아세트산 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-페닐 에스테르
- <384> 5-{2-히드록시-4-[2-(4-페녹시페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <385> 5-[2-히드록시-4-(2-피리딘-4-일에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <386> 5-[2-히드록시-4-(2-피리딘-3-일에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <387> 5-[2-히드록시-4-(2-나프탈렌에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <388> 5-[2-히드록시-4-(2-퀴놀린-3-일에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <389> 5-{4-[2-(4,6-디아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-에틸]-2-히드록시-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <390> 5-[2-히드록시-4-(2-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <391> 5-{4-[2-(2-아미노페닐)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <392> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-페닐프로피온산 에틸 에스테르
- <393> 5-[2-히드록시-4-(1-메틸-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <394> 5-{2-히드록시-4-[2-(6-메톡시피리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <395> 5-[2-히드록시-4-(E)-2-피리딘-3-일-비닐]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <396> 5-[2-히드록시-4-(1-메톡시-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <397> 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <398> 5-{2-히드록시-4-[2-(2H-피라졸-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <399> 5-{2-히드록시-4-[2-(1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <400> 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <401> 5-[2-히드록시-4-(2-티아졸-5-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <402> 5-{4-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <403> 5-[2-히드록시-4-(2-[1,2,4]트리아졸-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <404> 5-[2-히드록시-4-(2-이미다졸-1-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <405> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <406> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-프로필-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <407> 5-(2-히드록시-4-{2-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-에틸}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <408> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-메틸-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <409> 5-{4-[2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

- <410> 5-[2-히드록시-4-(3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <411> 5-{4-[3-{3,4-디메톡시페닐}-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <412> 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <413> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <414> 5-(2-히드록시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <415> 5-[2-히드록시-4-(4-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <416> {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <417> 5-[4-(3-아미노프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <418> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <419> {(S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <420> {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-1,1-디메틸프로필}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <421> 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <422> 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <423> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <424> 5-(2-히드록시-4-피페리딘-3-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <425> {(1R^{*}, 2S^{*})-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <426> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드
- <427> 4-플루오로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드
- <428> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아세트아미드
- <429> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-프로피온아미드
- <430> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-이소부티르아미드
- <431> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-2,2-디메틸-프로피온아미드
- <432> 아다만탄-1-카르복실산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <433> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아세트아미드
- <434> 4-플루오로-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤즈아미드
- <435> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-프로피온아미드
- <436> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-이소부티르아미드
- <437> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,2-디메틸-프로피온아미드
- <438> 아다만탄-1-카르복실산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <439> 5-[2-히드록시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <440> 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1H-피리딘-2-온

- <441> 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-2-온
- <442> 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-아제핀-2-온
- <443> (R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온
- <444> (S)-3-[3-히드록시-1-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로-벤조[c]아제핀-1-온
- <445> (R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-1-온
- <446> 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온
- <447> 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,3,4,5-테트라히드로벤조[d]아제핀-2-온
- <448> 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,3,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7,-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온
- <449> (S)-7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온
- <450> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-나프토[1,8-cd]아제핀-1-온
- <451> 5-{4-[2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <452> N-((1R^{*}, 2S^{*})-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아세트아미드
- <453> N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드
- <454> N-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-프탈람산
- <455> 2-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-이소인돌-1,3-디온
- <456> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드
- <457> 5-{4-[3-(3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-3-옥소프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <458> N'-(3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐)-히드라진카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <459> N-부틸-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <460> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드
- <461> N-헥실-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <462> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페닐부틸)-프로피온아미드
- <463> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(5-페닐헵틸)-프로피온아미드
- <464> N-(2-히드록시페닐)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <465> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-페닐프로피온아미드
- <466> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-o-톨릴-프로피온아미드
- <467> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-프로피온아미드
- <468> 2-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-2-메틸프로피온산
- <469> 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산 메틸 에스테르
- <470> 2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산 메틸 에스테르

- <471> 2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산
- <472> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페녹시부틸)-프로피온아미드
- <473> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(2-트리플루오로메틸페녹시)-부틸]-프로피온아미드
- <474> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-프로피온아미드
- <475> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(3-메톡시페녹시)-부틸]-프로피온아미드
- <476> N-[4-(2,3-디메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <477> N-[4-(3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <478> N-[4-(2-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <479> N-[4-(3-히드록시-2-메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <480> N-[4-(3-히드록시-2-메틸페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <481> N-[4-(2-아세틸-3-메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <482> 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드
- <483> 2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6,N,N-트리메틸벤즈아미드
- <484> 2-플루오로-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드
- <485> 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산
- <486> N-[4-(2-아세틸-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <487> N-[4-(2-시아노-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <488> N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <489> N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <490> 2-(4-{2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르
- <491> 2-(4-{(S)-2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르
- <492> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르

- <493> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸프로피온산 메틸 에스테르
- <494> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸프로피온산 tert-부틸 에스테르
- <495> (1R*,2R*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르
- <496> (1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르
- <497> N-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-N-메틸벤젠술폰아미드
- <498> N-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-N-메틸메탄술폰아미드
- <499> C-시클로헥실-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드
- <500> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드
- <501> 에탄술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <502> 부탄-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <503> 프로판-2-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <504> 옥탄-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <505> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드
- <506> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-C-페닐-메탄술폰아미드
- <507> 4-플루오로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드
- <508> 3,4-디클로로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드
- <509> 3-(4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸술폰과모일}-페닐)-프로피온산
- <510> 2-히드록시-5-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸술폰과모일}-벤조산
- <511> 나프탈렌-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <512> 2-나프탈렌-1-일-에탄술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <513> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드
- <514> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드
- <515> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-C-페닐메탄술폰아미드
- <516> C-(4-플루오로페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드
- <517> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-이소프로필벤젠술폰아미드
- <518> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드
- <519> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드
- <520> C-(3-아미노페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드
- <521> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,4,6-트라이소프로필벤젠술폰아미드

- <522> 2-히드록시-5-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필술폰과모일}-벤조산
- <523> 3-아미노-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드
- <524> 4-아미노-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드
- <525> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3,5-디메틸벤젠술폰아미드
- <526> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-디메틸벤젠술폰아미드
- <527> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드
- <528> 4-tert-부틸-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드
- <529> 4-(1,1-디메틸프로필)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드
- <530> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3,4-디메톡시벤젠술폰아미드
- <531> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤젠술폰아미드
- <532> 바이페닐-4-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <533> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2-페녹시벤젠술폰아미드
- <534> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3-페녹시벤젠술폰아미드
- <535> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤젠술폰아미드
- <536> 2,2-디페닐에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <537> C-(2-아미노페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드
- <538> 나프탈렌-1-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <539> C-시클로헥실-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드
- <540> 2-나프탈렌-1-일-에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <541> 2-페닐-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <542> 2-옥소-2H-크로멘-6-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드
- <543> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐프로필]-N-이소프로필벤젠술폰아미드
- <544> N-(1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-시클로프로필)-벤젠술폰아미드
- <545> N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-메탄술폰아미드
- <546> 에탄술폰산 ((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-아미드
- <547> N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-페닐-메탄술폰아미드
- <548> N-((R)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-페닐메탄술폰아미드
- <549> N-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-메탄술폰아미드
- <550> N-{5-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-펜틸}-메탄술폰아미드

- <551> 5-[2-히드록시-4-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <552> 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메탄술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <553> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <554> 5-{4-[2-((S)-1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <555> 5-{4-[2-((R)-1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <556> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <557> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐-1H-피롤-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <558> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <559> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐아제판-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <560> 5-{2-히드록시-4-[2-((R)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <561> 5-{4-[2-((R)-2-벤젠술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <562> 5-(2-히드록시-4-{2-[2-(4-트리플루오로메틸벤젠술폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일]-에틸}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <563> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-페닐메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <564> 5-{4-[2-(1,1-디옥소-1,2-티아지딘-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <565> N-((1R*, 2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드
- <566> N-((1R, 2S)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드
- <567> N-((1S, 2R)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드
- <568> 에탄술폰산 ((1R*, 2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아미드
- <569> N-((1R*, 2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-벤젠술폰아미드
- <570> (S)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드
- <571> (S)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페닐부틸)-프로피온아미드
- <572> N-((S)-1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤젠술폰아미드
- <573> tert-부틸 [(2-[4-(1,1-디옥시도-4-옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-3-히드록시페닐]에틸)아미노]술폰닐]카르바메이트
- <574> 1-시클로헥실-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아
- <575> 1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-3-페닐-우레아
- <576> 1-에틸-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아
- <577> 1-아다만탄-1-일-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아
- <578> 벤젠술폰닐-N-((2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-우레아

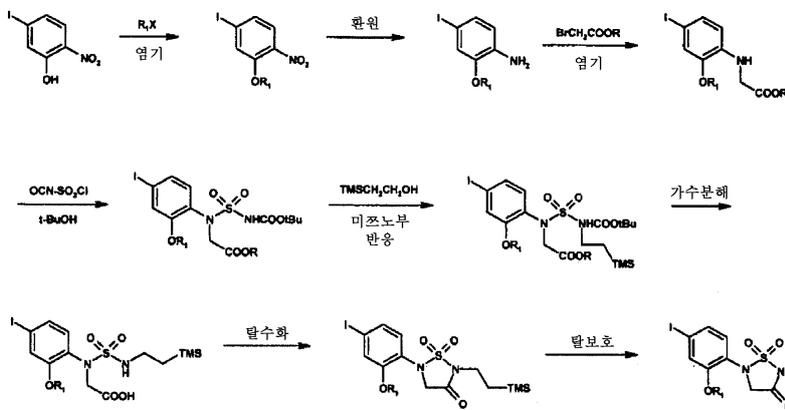
- <579> 1-(2,4-디메톡시벤질)-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아
- <580> 1-{2-히드록시에틸}-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아
- <581> 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-1,1-비스-(2-메톡시에틸)-우레아
- <582> 모르폴린-4-카르복실산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드
- <583> 4-(3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레이도)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <584> 1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-3-피페리딘-4-일-우레아
- <585> 1-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3-페닐-우레아
- <586> 1-시클로헥실-3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-우레아
- <587> 1-아다만탄-1-일-3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-우레아
- <588> 3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온
- <589> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 에틸아미드
- <590> 5-(2-히드록시-4-메탄술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <591> 5-(4-에탄술폰닐메틸-2-히드록시-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <592> 5-[2-히드록시-4-(프로판-2-술폰닐메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <593> 5-(4-벤젠술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <594> 5-(2-히드록시-4-메탄술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <595> 5-(4-에탄술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <596> 5-[2-히드록시-4-(프로판-2-술폰닐메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <597> 5-(2-히드록시-4-메틸술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <598> 5-(4-에틸술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <599> 5-(2-히드록시-4-이소프로필술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <600> 5-[4-(2-벤젠술폰닐에틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <601> 5-[4-(4-벤젠술폰닐부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <602> 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <603> 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <604> 5-[2-히드록시-4-(3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <605> 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <606> 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <607> 5-[4-(2-벤조일부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <608> 5-[4-(2-벤조일펜틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <609> 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2,3-디페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <610> 5-[4-(2-벤질-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <611> 5-[4-(2,2-디메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <612> 5-[2-히드록시-4-(1-옥소-인단-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

- <613> 5-[2-히드록시-4-(6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조시클로헵텐-5-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <614> 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <615> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2-메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <616> 5-{2-히드록시-4-[2-(히드록실페닐메틸)-부틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <617> 5-{2-히드록시-4-[2-(히드록시페닐메틸)-펜틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <618> 5-[4-(2-벤질-3-히드록시-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <619> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2,2-디메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <620> 5-[2-히드록시-4-(1-히드록시인단-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <621> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2-메톡시-3-페닐-프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <622> 5-(2-히드록시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <623> 5-[2-히드록시-4-(1-히드록시에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <624> 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시헥실)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <625> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <626> 5-{2-히드록시-4-[2-(1-히드록시시클로헥실)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <627> 5-[2-히드록시-4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <628> 5-(3-히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <629> 5-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <630> [3'-히드록시-4'-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-바이페닐-4-일]-아세트산
- <631> 5,5'-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온
- <632> 5-(4-푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <633> 5-(2-히드록시-4-티오펜-3-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <634> 5-(4-벤조푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <635> 5-[2-히드록시-4-(6-메톡시벤조푸란-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <636> 5-(2-히드록시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <637> 5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <638> 5-[2-히드록시-4-(1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <639> 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <640> 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <641> 5-[2-히드록시-4-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <642> 5-[2-히드록시-4-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <643> 5-{2-히드록시-4-[1-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <644> 5-[2-히드록시-4-(테트라히드로푸란-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <645> 5-[4-(2,3-디히드로벤조푸란-3-일)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <646> 5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <647> 5-[2-히드록시-4-(2H-피라졸-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

- <648> 5-(2-히드록시-4-피라졸-1-일메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <649> 5-[2-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <650> 5-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-펜탄산
- <651> 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부탄-1-술폰산
- <652> 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부티로니트릴
- <653> 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸-부티로니트릴
- <654> 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-3,3-디메틸부티로니트릴
- <655> [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르
- <656> [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산
- <657> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온
- <658> 5-(4-에틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <659> 5-(4-헥실-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <660> 5-(2-히드록시-4-이소부틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <661> 5-[4-(3,3-디메틸부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <662> 5-[2-히드록시-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <663> 5-(4-시클로헥실메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <664> 5-(4-시클로헥실메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <665> 5-{2-히드록시-4-[1-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <666> 5-[4-(2-아미노벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <667> 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <668> 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시-5-메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <669> 5-[4-(2-아미노메틸벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <670> 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <671> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트니트릴
- <672> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르
- <673> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산
- <674> N-에틸-2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트아미드
- <675> 5-(2-히드록시-4-{2-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-벤질}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <676> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-히드록시에틸)-벤질]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <677> 5-[2-히드록시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <678> 5-(4-벤젠술폰닐-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <679> 5-(2-히드록시-4-트리플루오로메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <680> 5-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <681> 3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤조니트릴

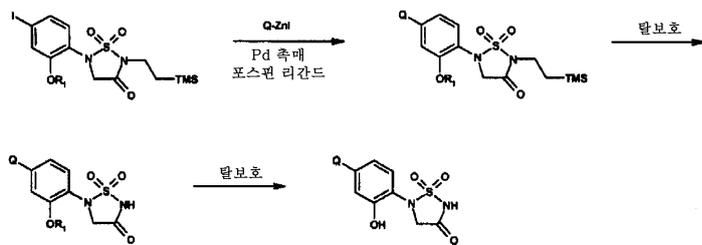
- <682> 5-(4-클로로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <683> 5-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온
- <684> 5-(2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온
- <685> 5-(2-히드록시-4,6-디메틸페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온
- <686> 5-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온
- <687> 5-(3,5-디플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <688> 본 발명의 화합물은 치환기의 특성에 따라 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 생성된 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 기하이성질체가 본 발명에 포함된다.
- <689> 화학식 I의 화합물은 아래 기재된 합성 반응식에 따라 제조할 수 있다.

반응식 1



<690>

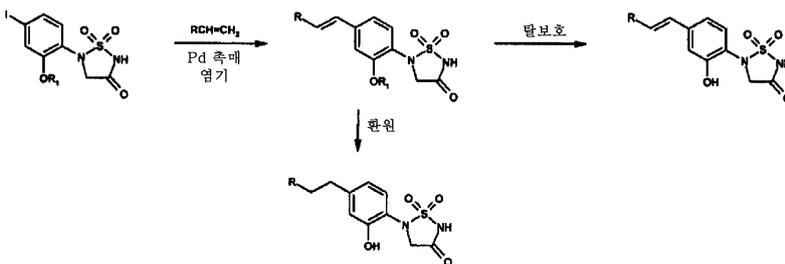
반응식 2



<691>

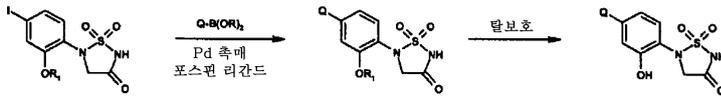
<692> 반응식 1에서, R은 알킬일 수 있고, R₁은 상기 본원에 정의된 바와 같다.

반응식 3



<693>

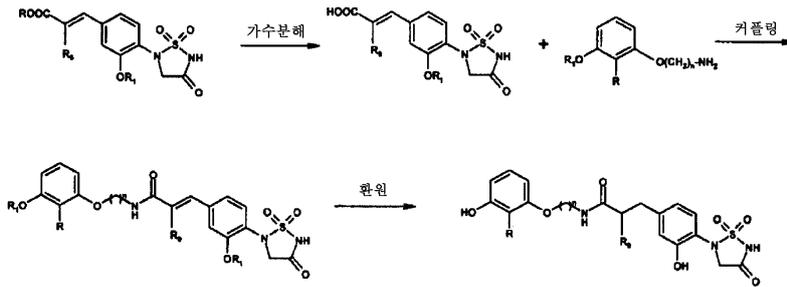
반응식 4



<694>

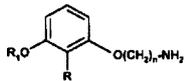
<695> 반응식 3에서, R은 상기 본원에 정의된 바와 같은 X일 수 있거나, 또는 바람직하게는 아릴, 헤테로시클릴, 알킬, 에스테르화된 카르복시이다.

반응식 5



<696>

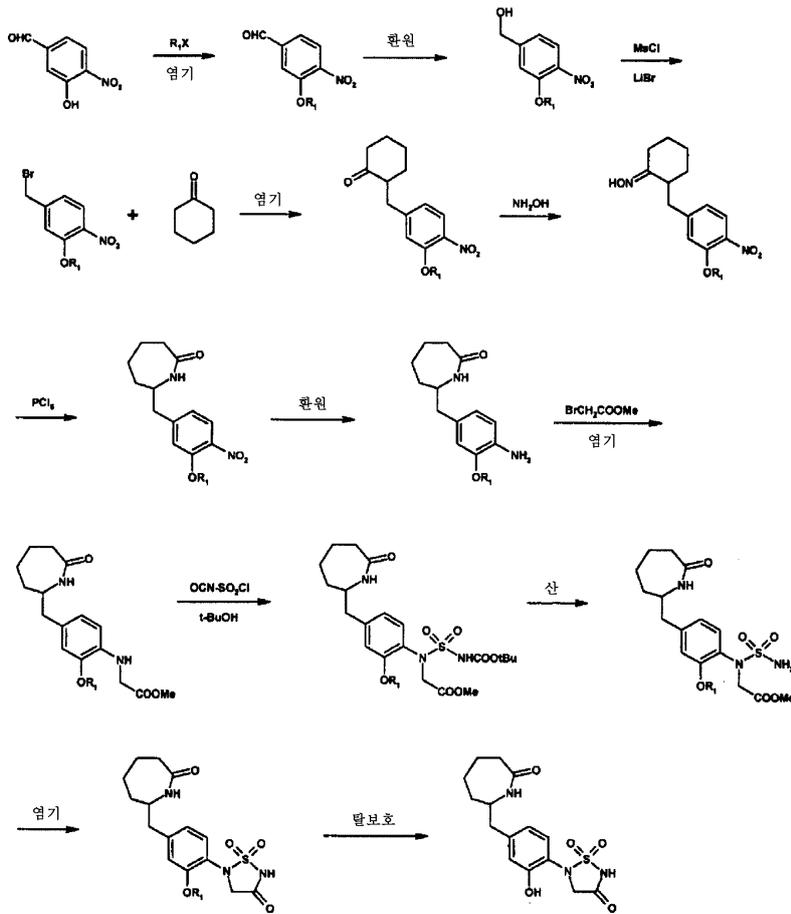
<697> 반응식 5에서, R9는 상기 본원에 정의된 바와 동일하다. R은 가능한 아릴 치환기로서 상기 본원에 나열된 임의의 치환기이다. OH는 존재하거나 또는 다른 치환기에 의해 치환될 수 있다.



<698>

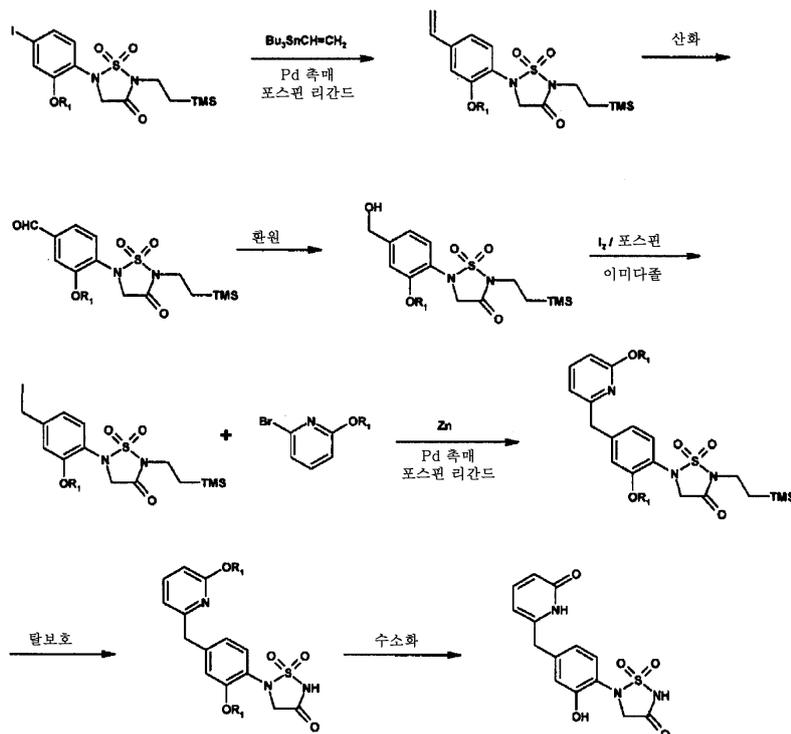
은 아릴의 커플링 방법을 보여주는 예이다. 동일한 접근법이 다른 아릴, 또는 알킬 또는 헤테로시클릴에 대해 사용될 수 있다.

반응식 6



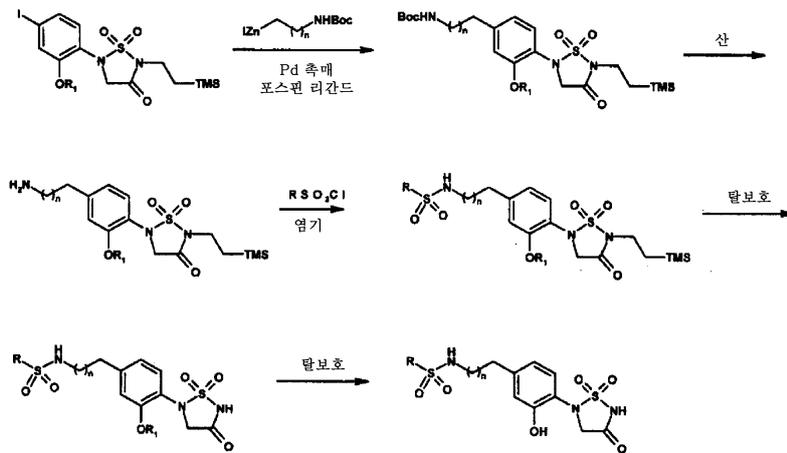
<699>

반응식 7



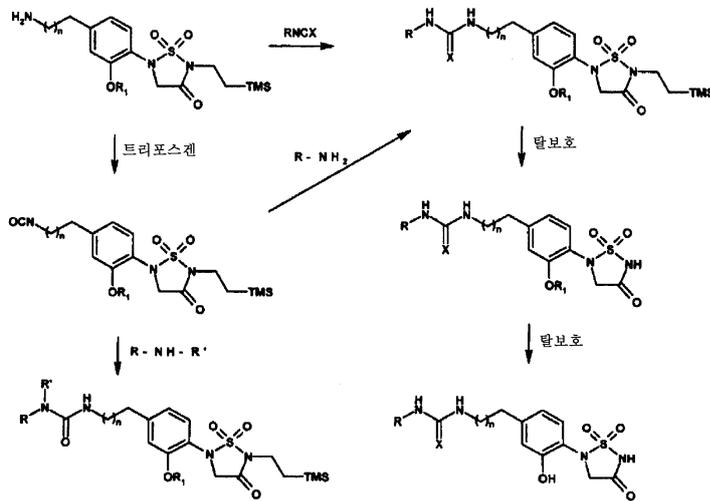
<700>

반응식 8



<701>

반응식 9

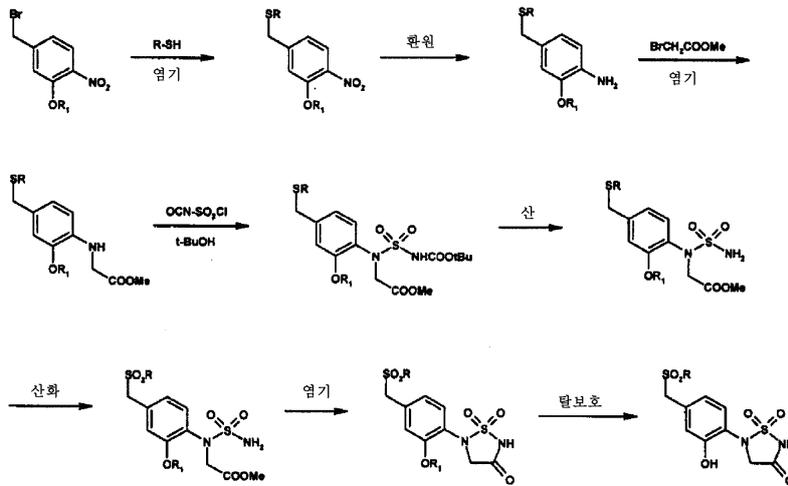


<702>

<703> 반응식 8에서, R은 상기 본원에 정의된 바와 같은 X일 수 있거나, 또는 바람직하게는 아릴, 헤테로시클릴 또는 알킬이다.

<704> 반응식 9에서, R은 상기 본원에 정의된 바와 같은 X일 수 있거나, 또는 바람직하게는 아릴, 헤테로시클릴 또는 알킬이다. R'는 상기 본원에 정의된 바와 같은 R_y'일 수 있다. X는 O 또는 S이다.

반응식 10

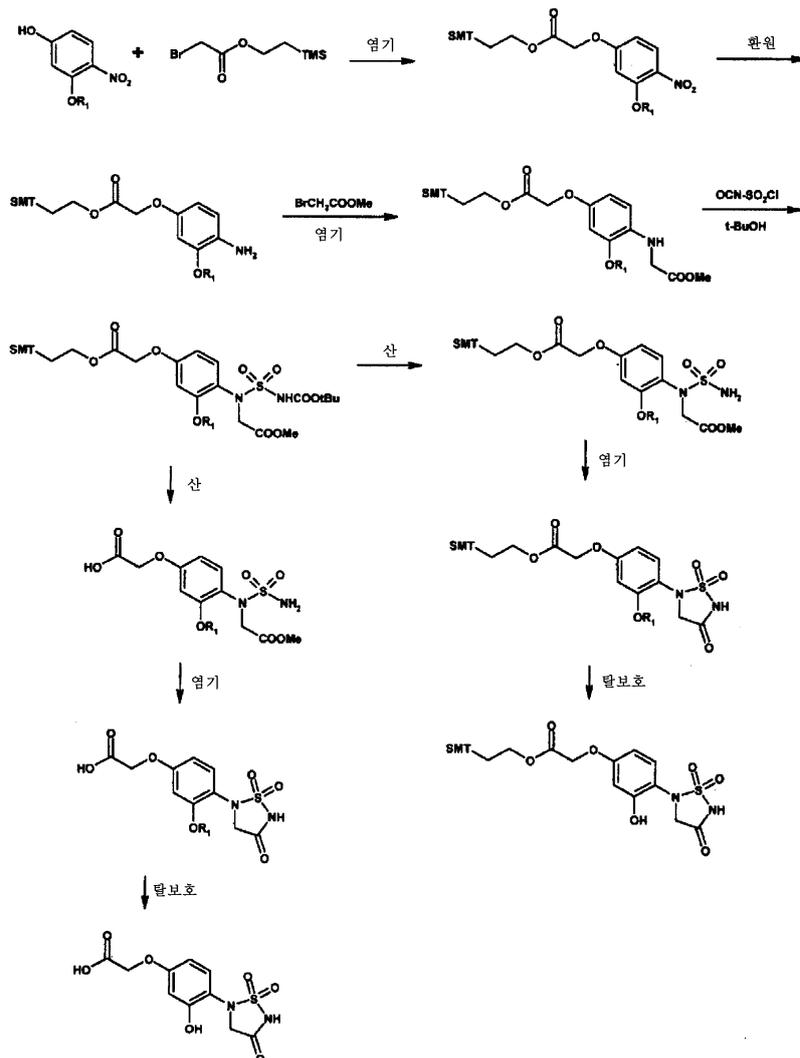


<705>

<706>

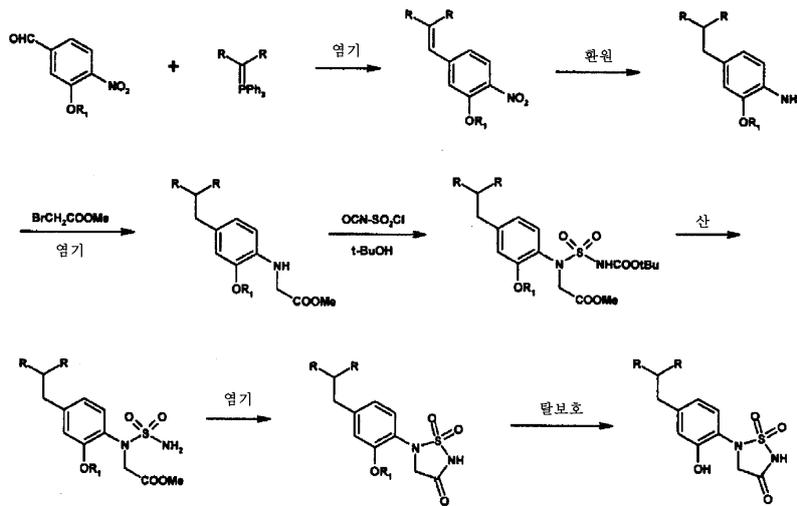
반응식 10에서, R은 상기 본원에 정의된 바와 같은 X일 수 있거나, 또는 바람직하게는 아릴, 헤테로시클릴 또는 알킬이다.

반응식 11



<707>

반응식 12

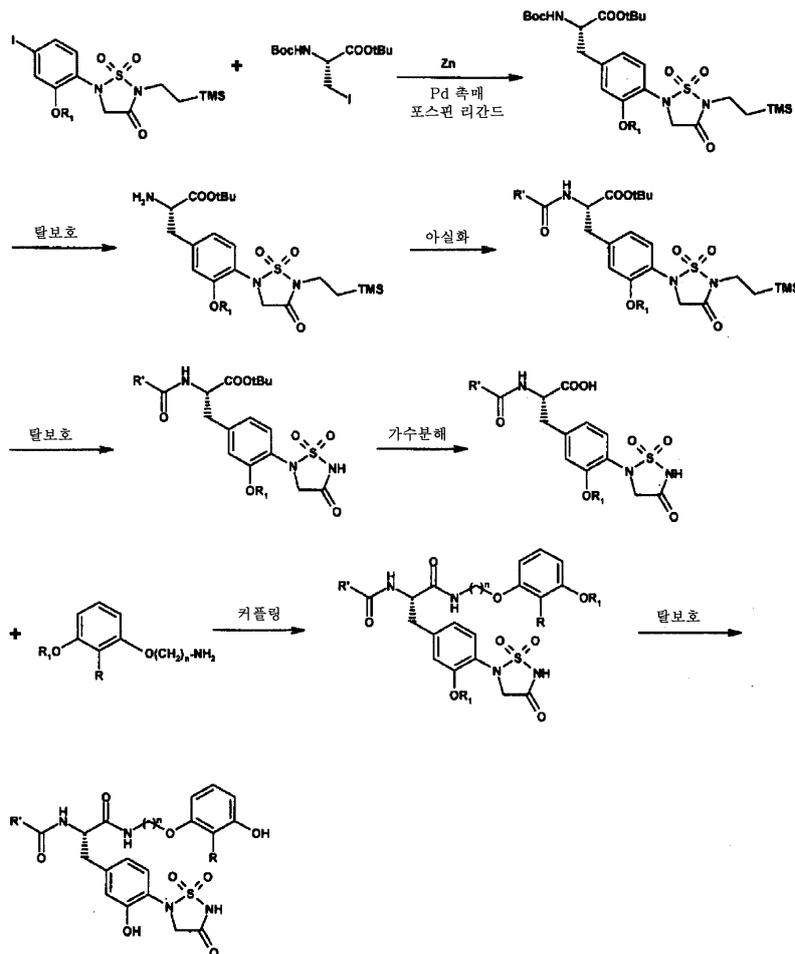


<708>

<709>

반응식 12에서, R은 상기 본원에 정의된 바와 같은 X일 수 있거나, 또는 바람직하게는 아릴, 헤테로시클릴, 알킬, 또는 -O-X, 예컨대 -C(O)-아릴, -C(O)-알킬이다.

반응식 13



<710>

<711>

<712>

반응식 13에서, R은 가능한 아릴 치환기로서 상기 본원에 나열된 임의의 치환기이다.

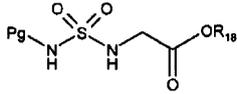
R'는 상기 본원에서 용어 "아실아미노"에 대해 정의된 바와 같을 수 있고, 바람직하게는 아릴, 헤테로시클릴 또

는 알킬이다. 바람직하게는, N-아세틸이 사용된다.

<713> 상기 기재된 모든 반응식에서, R₁은 상기 본원에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는다.

<714> 화학식 I의 화합물은, 예를 들면 하기 화학식 II의 화합물을 고리화시켜 출발하고, 유기 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 (THF), N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디클로로메탄 (DCM) 중에서 염기, 예컨대 트리에틸아민 (TEA) 또는 N-메틸-모르폴린 (NMM)의 존재하에 커플링제, 예컨대 디이소프로필 카르보디이미드 (DIC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI)로 처리함으로써 하기 화학식 III의 화합물을 수득하여 제조할 수 있다. 반응은 첨가제, 예컨대 히드록시벤조트리아졸 (HOBt)의 존재하에 수행할 수 있다.

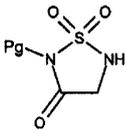
화학식 II



<715>

<716> 상기 식에서, Pg는 적절한 N-보호기, 예컨대 4-메톡시 벤질, 2,4-디메톡시벤질 또는 2-트리메틸실릴에틸이고, R₁₈은 수소이다.

화학식 III



<717>

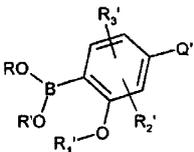
<718> 상기 식에서, Pg는 상기 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

<719> R₁₈이 수소인 화학식 II의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 따라 R₁₈이 알킬기인 화학식 II의 화합물로부터 수득할 수 있는데, 예를 들면 R₁₈이 메틸 또는 에틸인 화학식 II의 화합물을 유기 용매, 예컨대 THF, 1,4-디옥산, 메탄올 (MeOH) 또는 에탄올 (EtOH) 중에서 수성 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨으로 처리하여 R₁₈이 수소인 화학식 II의 화합물을 수득할 수 있거나, 또는 R₁₈이 t-부틸인 화학식 II의 화합물을 유기 용매, 예컨대 DCM 또는 에틸 아세테이트 (EtOAc) 중에서 산, 예컨대 염산 (HCl) 또는 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 처리하여 R₁₈이 수소인 화학식 II의 화합물을 수득할 수 있다.

<720> R₁₈이 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 t-부틸 등인 화학식 II의 화합물은 문헌 [Ducry et al. in Helvetica Chimica Acta, 1999, 82, 2432]에 기재된 절차와 유사하게 수득할 수 있다.

<721> 이어서, Pg가 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 생성된 화학식 III의 화합물은 유기 용매, 예컨대 THF, 1,4-디옥산 또는 DCM 중에서 구리 촉매, 예컨대 구리(II) 아세테이트 및 염기, 예컨대 세슘(II) 카르보네이트 (Cs₂CO₃) 또는 TEA의 존재하에 하기 화학식 IV의 다양한 보론산 유도체와 커플링되어 하기 화학식 V의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 IV



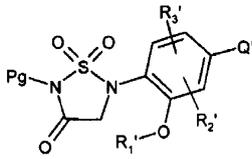
<722>

<723> 상기 식에서,

<724> R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'는 본원에서 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' ,

R₂' , R₃' 및 Q'는 각각 R₁, R₂, R₃ 및 Q로 전환가능한 기이고, R 및 R'는 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R 및 R'는 조합되어 붕소 또는 산소 원자와 함께 5-원 또는 6-원 고리를 형성하는 알킬렌이다.

화학식 V



<725>

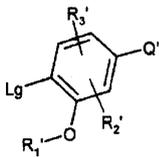
<726> 상기 식에서,

<727> Pg, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'는 본원에서 R₁, R₂, R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'는 각각 R₁, R₂, R₃ 및 Q로 전환가능한 기이다. 다르게는, 화학식 III의 화합물은 예를 들면 문헌 [Chan et al. in Tet. Lett. 2003, 44, 3863]에 기재된 바와 같이 화학식 IV의 보론산 유도체에 상응하는 보록신 유도체와 커플링시킬 수 있다.

<728> 화학식 IV의 화합물은 공지된 것이거나, 또는 이들이 신규하다면 당업계에 공지된 방법 또는 본원의 실시예에서 설명된 방법 또는 이들의 변형법을 이용하여 제조할 수 있다.

<729> 다르게는, R₁' , R₂' , R₃' , R₄' 및 R₅'가 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅에 대해 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' , R₄' 및 R₅'가 각각 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅로 전환가능한 기인 화학식 V의 화합물은, Pg가 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 화학식 III의 화합물을 당업계에 공지된 조건 또는 본원에 기재된 방법 또는 이들의 변형법을 이용하여 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 수득할 수 있는데, 예를 들면 화학식 III의 화합물을 우선 비활성 유기 용매, 예컨대 THF 또는 1,4-디옥산 중에서 염기, 예컨대 Cs₂CO₃, 또는 나트륨, 리튬 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드로 처리한 후에 실온 (RT) 내지 110 °C 범위의 온도에서 화학식 VI의 화합물과 반응시킬 수 있다.

화학식 VI



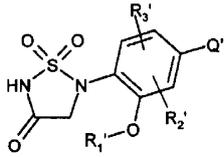
<730>

<731> 상기 식에서, Lg는 이탈기, 예컨대 할라이드 또는 트리플루오로메탄술포네이트, 바람직하게는 플루오라이드 또는 클로라이드를 나타내고, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'는 R₁, R₂, R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'는 각각 R₁, R₂, R₃ 및 Q로 전환가능한 기이다.

<732> 화학식 VI의 화합물은 공지된 것이거나, 또는 이들이 신규하다면 당업계에 공지된 방법 또는 본원의 실시예에서 설명된 방법 또는 이들의 변형법을 이용하여 제조할 수 있다.

<733> Pg, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁, R₂, R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁, R₂, R₃ 및 Q로 전환가능한 기인 화학식 V의 화합물은, 당업계에 공지된 방법에 따라, 예를 들면 특히 Pg가 4-메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질기인 경우에 극성 유기 용매, 예컨대 MeOH 또는 EtOAc 중에서 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소를 사용하여 N-보호기를 제거함으로써 하기 화학식 I'의 화합물로 전환시키거나, 또는 유기 용매, 예컨대 DCM 중에서, 바람직하게는 첨가제, 예컨대 t-부틸디메틸실란 또는 트리에틸실란의 존재하에 산, 예컨대 TFA로 처리하거나, 또는 특히 Pg가 트리메틸실릴에틸기인 경우에는 유기 용매, 예컨대 THF 또는 1,4-디옥산 중에서 플루오라이드 시약, 예컨대 테트라-n-부틸암모늄플루오라이드를 사용하여 하기 화학식 I'의 화합물로 전환시킬 수 있다.

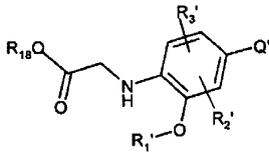
<734> <화학식 I'>



<735>

<736> 또한, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기인 화학식 I'의 화합물은, 하기 화학식 VII의 화합물을 유기 용매, 예컨대 아세토니트릴 (MeCN), DCM 또는 THF 중에서 염기, 예컨대 TEA 또는 NMM의 존재하에 하기 화학식 VIII의 술포모일 클로라이드 유사체와 축합시켜 하기 화학식 IX의 화합물을 형성하여 제조할 수 있다.

화학식 VII



<737>

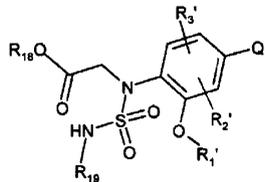
<738> 상기 식에서, R₁₈은 상기 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

화학식 VIII

<739> ClS(O)₂NHR₁₉

<740> 상기 식에서, R₁₉는 수소 또는 알콕시카르보닐, 예컨대 t-부톡시카르보닐 또는 2-트리메틸실릴-에톡시카르보닐이다.

화학식 IX



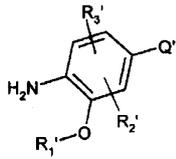
<741>

<742> 상기 식에서, R₁₈ 및 R₁₉는 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기이다.

<743> R₁₉가 알콕시카르보닐인 화학식 VIII의 화합물은 클로로술포닐 이소시아네이트를 유기 용매, 예컨대 MeCN, DCM 또는 THF 중에서 적절한 알콜과 반응시켜 수득할 수 있다.

<744> 화학식 VII의 화합물은 당업계에 공지된 방법을 이용하거나 또는 본원에 기재된 방법 또는 이들의 변형법에 따라 제조할 수 있는데, 예를 들면 환원성 아미노화의 조건 하에서 또는 문헌 [Tohru Fukuyama et al. in Tet. Lett., 1997, 38 (33), 5831]에 기재된 방법에 따라 제조하거나; 또는 하기 화학식 X의 아민을 비활성 용매, 예컨대 THF 또는 1,4-디옥산 중에서 염기, 예컨대 TEA 또는 NMM의 존재하에 하기 화학식 XI의 아세테이트와 반응시켜 제조한다.

화학식 X



<745>

<746> 상기 식에서, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기이다.

화학식 XI

<747> **Lg'-CH₂-C(O)-O-R₁₈**

<748> 상기 식에서, Lg' 및 R₁₈은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

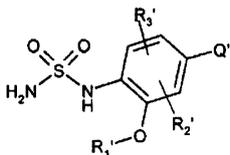
<749> 화학식 X의 아민은 공지된 것이거나, 또는 이들이 신규하다면 당업계에 공지된 방법 또는 본원의 실시예에 기재된 방법 또는 이들의 변형법을 이용하여 획득할 수 있다.

<750> R₁₈이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기이고, R₁₉가 알콕시카르보닐인 화학식 IX의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 따라 또는 본원에 기재된 방법 또는 이들의 변형법을 이용하여 R₁₉가 수소인 화학식 IX의 화합물로 전환시킬 수 있는데, 예를 들면 R₁₉가 t-부톡시카르보닐인 화학식 IX의 화합물을 순수한 또는 외래 유기 용매, 예컨대 DCM 중에서 산, 예컨대 TFA로 처리하거나, 또는 R₁₉가 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐인 화학식 IX의 화합물을 유기 용매, 예컨대 THF 또는 1,4-디옥산 중에서 플루오라이드 시약, 예컨대 테트라-n-부틸암모늄플루오라이드로 처리하여 R₁₉가 수소인 화학식 IX의 화합물을 획득할 수 있다.

<751> R₁₈이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기이고, R₁₉가 수소인 화학식 IX의 화합물은 당업계에 공지된 방법 및 조건 또는 본원의 실시예에서 설명된 방법 및 조건 또는 이들의 변형을 이용하여 화학식 I'의 화합물로 고리화시킬 수 있다.

<752> 다르게는, R₁₈이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖고, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기이고, R₁₉가 수소인 화학식 IX의 화합물은 우선 화학식 X의 아민을 승온, 바람직하게는 용액의 비등점 온도에서 염기, 예컨대 중탄산나트륨 (NaHCO₃)의 존재하에 수용액 중에서 술폰아미드와 축합시켜 하기 화학식 XII의 화합물을 생성하여 획득할 수 있다.

화학식 XII



<753>

<754> 상기 식에서, R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q에 대해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖거나, 또는 R₁' , R₂' , R₃' 및 Q'가 각각 R₁ , R₂ , R₃ 및 Q로 전환가능한 기이다. 이어서, 화학식 XII의 화합물은 비활성 용매, 예컨대 THF 또는 DMF 중에서 염기, 예컨대 수소화나트륨의 존재하에 화학식 XI의 아세테이트와 반응시켜 R₁₉가 수소인 화학식 IX의 화합물로 전환시킬 수 있다.

- <755> 본원에 기재된 방식으로 본 발명의 화합물로 전환되는 출발 화합물 및 중간체에 존재하는 관능기, 예컨대 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록시 기는 제조 유기 화학에 보편적인 통상적인 보호기에 의해 임의로 보호된다. 보호된 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기는 온화한 조건하에 분자 골격을 파괴하거나 또는 다른 부반응을 일으키지 않고 유리 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기로 전환될 수 있는 것이다.
- <756> 보호기를 도입하는 목적은 목적하는 화학적 변형을 수행하는데 사용되는 조건하에 관능기가 반응 성분과 목적하지 않은 반응을 일으키지 않도록 보호하기 위한 것이다. 특정 반응에 대한 보호기의 필요성 및 선택은 당업자에게 공지되어 있으며, 보호된 관능기 (히드록실기, 아미노기 등)의 특성, 치환기를 일부 차지하는 분자의 구조 및 안정성, 및 반응 조건에 따라 달라진다.
- <757> 이러한 조건을 만족시키는 공지된 보호기, 및 이들의 도입 및 제거는, 예를 들면 문헌 [McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York (1973)]; 및 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc, New York (1999)]에 기재되어 있다.
- <758> 상기 언급된 반응은 각각 촉매, 촉합제 또는 상기 다른 제제의 희석제, 바람직하게는 시약에 대해 비활성이며 이들의 용매인 희석제 및/또는 비활성 대기의 존재 또는 부재하에, 저온, 실온 또는 승온 (바람직하게는, 사용되는 용매의 비등점 또는 이와 가까운 온도)에서, 대기압 또는 초대기압하에 표준 방법에 따라 수행한다. 바람직한 용매, 촉매 및 반응 조건은 첨부된 실시예에 열거되어 있다.
- <759> 본 발명은 또한 본 발명의 공정의 임의의 단계에서 수득가능한 중간체 생성물을 출발 물질로 사용하여 나머지 단계를 수행하거나, 또는 출발 물질이 반응 조건하에 제자리에서 형성되거나, 또는 반응 성분이 이들의 염 또는 광학적으로 순수한 안티포드의 형태로 사용되는 임의의 다양한 본 발명의 공정을 포함한다.
- <760> 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 그 자체로 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.
- <761> 본 발명은 또한 임의의 신규한 출발 물질, 중간체, 및 이들의 제조 공정에 관한 것이다.
- <762> 출발 물질 및 방법의 선택에 따라, 신규 화합물은 가능한 이성질체 또는 이들의 혼합물, 예를 들면 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 광학적 이성질체 (거울상이성질체, 안티포드), 라세메이트, 또는 이들의 혼합물의 형태일 수 있다. 상기 가능한 이성질체 또는 이들의 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다.
- <763> 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 구성성분의 물리-화학적 차이에 기초하여, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 기하 이성질체 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세메이트로 분리할 수 있다.
- <764> 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세메이트는 공지된 방법에 의해, 예를 들면 광학적으로 활성인 산 또는 염기와 수득한 부분입체이성질체 염을 분리하고 광학적으로 활성인 산성 또는 염기성 화합물을 유리시켜 광학 안티포드로 분할할 수 있다. 따라서, 카르복실산 중간체는, 예를 들면 D- 또는 L-(알파-메틸벤질아민, 신코닌, 신코닌, 퀴닌, 퀴닌, 에페드린, 데히드로아비에틸아민, 브루신 또는 스트리크닌)-염의 분별 결정화에 의해, 이들의 광학 안티포드로 분할될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들면 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피에 의해 분할될 수 있다.
- <765> 마지막으로, 본 발명의 화합물은 유리 형태로, 염 형성기가 존재하는 경우엔 이들의 염으로, 또는 이들의 전구 약물 유도체로 수득된다.
- <766> 특히, 1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 잔기의 NH-기는 제약상 허용되는 염기와의 염으로 전환될 수 있다. 염은 통상적인 방법을 이용하여, 유리하게는 에테르성 또는 알콜성 용매, 예컨대 저급 알칸올의 존재하에 형성될 수 있다. 알콜성 용매의 용액으로부터, 염은 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르와 침전될 수 있다. 생성된 염은 산으로 처리하여 유리 화합물로 전환될 수 있다. 이들 또는 다른 염은 또한 수득한 화합물의 정제에 사용될 수 있다.
- <767> 염기성 기를 갖는 본 발명의 화합물은 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 이들은, 예를 들면 무기산, 예컨대 미네랄 산, 예를 들면 황산, 인산 또는 할로젠화수소산, 또는 유기 카르복실산, 예컨대 (C₁₋₄)알칸카르복실산 (예를 들면, 비치환되거나 또는 할로젠에 의해 치환됨), 예를 들면 아세트산, 예컨대 포화 또는 불포화된 디카르복실산, 예를 들면 옥살산, 숙신산, 말레산 또는 푸마르산, 예컨대 히드록시-카르복실산, 예를 들면 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 예컨대 아미노산, 예를 들면 아스파르트산 또는 글루탐산, 또는 유기 술폰산, 예컨대 (C₁₋₄)알킬-술폰산 (예를 들면, 메탄술폰산) 또는 아릴술폰산 (비치환

되거나 또는 치환됨 (예를 들면, 할로겐에 의함)과 형성된다. 염산, 메탄술폰산 및 말레산과 형성된 염이 바람직하다.

- <768> 본 발명의 임의의 화합물의 전구약물 유도체는 투여 후에 몇몇 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 생체내에서 모 화합물을 방출하는 상기 화합물의 유도체이며, 예를 들면 전구약물은 생리학적 pH가 되었을 때 또는 효소 작용을 통해 모 화합물로 전환된다. 전구약물 유도체의 예는, 예를 들면, 유리 카르복실산의 에스테르 및 티올, 알콜 또는 페놀의 S-아실 및 O-아실 유도체이며, 이 때 아실은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 당업계에서 통상적으로 사용되는, 생리학적 조건하에 가용매분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는 제약상 허용되는 에스테르 유도체, 예를 들면 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 ω-(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, α-(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 등이 바람직하다.
- <769> 유리 화합물, 전구약물 유도체 및 이들의 염 형태의 화합물 사이의 밀접한 관련성 측면에서, 화합물이 본원 내용에서 언급된 경우에 모두 전구약물 유도체 및 상응하는 염이 또한 포함되며, 단 이는 상황하에 가능하거나 적절해야 한다.
- <770> 화합물 (이들의 염 포함)은 또한 이들의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 이들의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다.
- <771> 상기 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PTPase의 억제제로서, PTPase에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 인슐린 내성, 당내인성 장애, 비만, 진성 당뇨병, 고혈압 및 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 이상지질혈증, 예를 들면 고지혈증 및 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 종양 및 암종, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- <772> 본 발명은 또한 치료상 유효량의 본 발명의 약리학상 활성 화합물을 단독으로 포함하거나 또는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <773> 본 발명에 따른 제약 조성물은 PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성에 의해 매개되는 상태의 치료를 위해, 인간을 비롯한 포유동물에게 장 투여, 예컨대 경구 또는 직장 투여; 경피 투여 및 비경구 투여하기에 적합한 것이다. 이러한 상태로는 인슐린 내성, 당내인성 장애, 비만, 진성 당뇨병, 고혈압 및 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 이상지질혈증, 예를 들면 고지혈증 및 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 종양 및 암종, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애가 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- <774> 따라서, 본 발명의 약리학상 활성 화합물은 이들의 유효량이 장 또는 비경구 적용에 적합한 부형제 또는 담체와 조합되거나 또는 혼합되어 포함된 제약 조성물의 제조에 사용될 수 있다.
- <775> a) 희석제, 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- <776> b) 윤활제, 예를 들면 이산화규소, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에는 또한
- <777> c) 결합제, 예를 들면 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 경우에 따라
- <778> d) 붕해제, 예를 들면 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 비등성 혼합물; 및/또는
- <779> e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- <780> 와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이 바람직하다. 주사용 조성물은 바람직하게는 수성 등장성 용액제 또는 현탁액제이며, 좌약은 유리하게는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다.
- <781> 상기 조성물은 멸균되고/거나 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 그 밖에, 이들은 또한 다른 치료상 가치있는 물질을 함유할 수

있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1 내지 75%, 바람직하게는 약 1 내지 50%의 활성 성분을 함유한다.

- <782> 경피 적용에 적합한 제제는 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 유리한 담체는 숙주의 피부 통과를 돕는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 특징적으로, 경피 장치는 배킹(backing) 구성원, 화합물을 임의로는 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로는 연장된 기간에 걸쳐 제어되고 예정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하는 속도 제어 장벽, 및 피부에 장치를 고정시키는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.
- <783> 따라서, 본 발명은 PTPase에 의해 매개되는 상태, 바람직하게는 인슐린 내성, 당내인성 장애, 비만, 진성 당뇨병, 고혈압 및 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 이상지질혈증, 예를 들면 고지혈증 및 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 증양 및 압중, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- <784> 제약 조성물은 치료상 유효량의 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 다른 요법제와 함께 함유할 수 있으며, 예를 들면 이들 각각의 효과적인 요법제 투여량은 당업계에 보고된 바와 같다. 이러한 요법제는
- <785> a) 항당뇨병제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 술폰닐우레아, 예를 들면 글리피지드, 글리부리드 및 아마릴; 인슐린분비 술폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를 들면 나테글리니드 및 레파글리니드; 티아졸리돈 유도체, 예컨대 글리타존, 예를 들면 피오글리타존 및 로시글리타존; 글루코키나제 활성화제; GSK3 (글리코젠 신타제 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 동시-수송자 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘-4 및 GLP-1 모방체; PPAR (퍼록시좀 증식인자-활성화된 수용체)의 조절제, 예를 들면 비-글리타존형 PPAR γ 효능제, 예컨대 N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체, 예를 들면 GI-262570 및 JTT501; DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 LAF237, MK-0431, 사자글립틴 및 GSK23A; SCD-1 (스테아로일-CoA 테세투라제-1) 억제제; DGAT1 및 DGAT2 (디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1 및 2) 억제제; ACC2 (아세틸 CoA 카르복실라제 2) 억제제; 및 AGE의 파괴인자 (당화 최종산물);
- <786> b) 항-이상지질혈증 제제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 예를 들면 로바스타틴, 피타스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴; HDL 증가 화합물, 예컨대 콜레스테롤 에스테르 수송 단백질 (CETP) 억제제, 예를 들면, JTT705; Apo-A1 유사체 및 모방체; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산; 및 아스피린;
- <787> c) 항비만제, 예컨대 펜테르민, 랩틴, 브로모크립틴, 텍스암페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 펜테르민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민, 에코피팜, 에페드린 및 슈도에페드린; 콜레스테롤 흡수 조절제, 예컨대 ZETIA® 및 KT6-971; 및 칸나비노이드 수용체 길항제, 예컨대 리모나반트; 및
- <788> d) 항고혈압제, 예를 들면 환상 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄렌도펩티다제 (NEP) 억제제; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 디테키렌, 잔키렌, 테라라키렌, 알리ски렌, RO 66-1132 및 RO-66-1168; β -아드레날린작용성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 근수축제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제, 예컨대 에플레레논; 및 알도스테론 신타제 억제제, 예컨대 아나스트라졸 및 파드라졸을 포함한다.

- <789> 다른 특정 항당뇨병성 화합물은 문헌 [Patel Mona in *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633] (그 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)의 도 1 내지 7에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분과 동시에, 그 전에 또는 후에 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 별도로 투여되거나 또는 동일한 제약 제제로 함께 투여될 수 있다.
- <790> 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 확인된 요법제의 구조는 표준 개론서 ["The Merck Index"]의 최신 개정판, 또는 데이터베이스, 예를 들면 국제 특허 (예를 들면, IMS 세계 간행물)로부터 찾아볼 수 있다. 이들의 상응하는 내용이 본원에 참고로 포함된다.
- <791> 따라서, 본 발명은 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 치료상 유효량의 다른 요법제, 바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제, 가장 바람직하게는 항당뇨병제 또는 항비만제로부터 선택된 요법제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <792> 본 발명은 또한 의약으로 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물에 관한 것이다.
- <793> 본 발명은 또한 PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성화에 의해 매개되는 상태 치료용 의약의 제조에 있어 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물 또는 조합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 상태로는 인슐린 내성, 당내인성 장애, 비만, 진성 당뇨병, 고혈압 및 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 이상지질혈증, 예를 들면 고지혈증 및 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 종양 및 암종, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애가 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및 염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- <794> 따라서, 본 발명은 또한 의약으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물; PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성화에 의해 매개되는 상태 치료용 제약 조성물의 제조에 있어 화학식 I의 화합물의 용도; 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이에 대해 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성화에 의해 매개되는 상태에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- <795> 본 발명은 또한 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료 방법을 제공한다.
- <796> 약 50 내지 70 kg의 포유동물에 사용되는 단위 투여량은 약 1 mg 내지 1000 mg, 유리하게는 약 5 내지 500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 치료상 유효 투여량은 온혈 동물 (포유동물) 중, 체중, 연령 및 개별 상태, 투여 형태, 및 관련 화합물에 의존한다.
- <797> 이에 따라, 본 발명은 또한 적어도 다른 요법제, 바람직하게는 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 및 항고혈압제로부터 선택된 요법제를 포함하는 하나 이상의 제약 조성물과 동시에 또는 순차적으로 사용될, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 예를 들면 본원에 정의된 바와 같은 임의의 방법에 사용하기 위한, 치료 조합물, 예를 들면 키트, 부분 키트를 제공한다. 키트는 투여 지침서를 포함할 수 있다.
- <798> 이와 유사하게, 본 발명은 (i) 본 발명의 제약 조성물; 및 (ii) 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 및 항고혈압제로부터 선택된 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함하는, 상기 성분 (i) 내지 (ii)의 2 개의 독립적 단위 형태의 부분 키트를 제공한다.
- <799> 마찬가지로, 본 발명은 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 예를 들면 상기 나타낸 바와 같은 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제인 제2의 약물 물질을, 예를 들면 동시에 또는 순차적으로 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 방법을 제공한다.
- <800> 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여된다.
- <801> 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성화의 조절에 반응하는 질환을 치료하는데 사용된다.
- <802> 바람직하게는, PTPase 활성, 특히 PTP-1B 및 TC PTP 활성화와 관련된 상태는 인슐린 내성, 당내인성 장애, 비만, 진성 당뇨병, 고혈압 및 대혈관 및 소혈관의 허혈성 질환, 제2형 당뇨병을 수반하는 상태, 예컨대 이상지질혈증, 예를 들면 고지혈증 및 고트리글리세리드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착, 과민성 장 증후군, 췌장염, 지방 세포 종양 및 암종, 예컨대 지방육종, 이상지질혈증, 및 인슐린 내성이 나타나는 다른 장애로부터 선택된다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 골다공증, 근골격 질환, 신경퇴행성 질환 및 감염성 질환, 및

염증 및 면역계 질환을 포함하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.

- <803> 마지막으로, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 치료상 유효량의 항당뇨병제, 지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제와 함께 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도를 제공한다.
- <804> 최종적으로, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도를 제공한다.
- <805> 명세서 및 특허청구범위에 걸쳐 사용되는 용어 "치료"는 관련 분야의 숙련자에게 공지된 바와 같은 모든 상이한 형태 또는 방식의 치료를 포함하며, 특히 예방적, 치유적, 진행 지연 및 완화적 치료를 포함한다.
- <806> 상기-언급된 특성은, 유리하게는 포유동물, 예를 들면 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 이들의 단리된 기관, 조직 및 체제를 사용하는 시험관내 및 생체내 시험으로 결정할 수 있다. 상기 화합물은 용액, 예를 들면 바람직하게는 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 예를 들면 현탁액 또는 수용액으로 장, 비경구, 유리하게는 정맥내 경로로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 내지 10^{-10} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료상 유효량은 투여 경로에 따라 약 1 mg/kg 내지 500 mg/kg, 바람직하게는 약 5 mg/kg 내지 100 mg/kg의 범위일 수 있다.
- <807> 본 발명에 따른 화합물의 활성은 하기 방법에 의해 또는 당업계에 잘 설명된 방법 (예를 들면, 문헌 [Peters G. et al. J. Biol. Chem, 2000, 275, 18201-09])에 따라 평가할 수 있다.
- <808> 예를 들면, 시험관내 PTP-1B 억제 활성은 다음과 같이 결정할 수 있다.
- <809> 다양한 제제의 존재하에서의 인간 PTP-1B (hPTP-1B) 활성 평가는 96-웰 미세역가 플레이트 포맷을 이용하여 포스포펩티드 기질로부터 방출된 무기 포스페이트의 양을 측정하여 결정한다. 분석 (100 μ l)은 상온에서 50 mM TRIS (pH 7.5), 50 mM NaCl, 3 mM DTT를 포함하는 분석 완충액 중에서 수행한다. 분석은 통상적으로 0.4% 디메틸 술폭시드 (DMSO)의 존재하에 수행한다. 그러나, 특정 난용성 화합물에 대해서는 10% 만큼 높은 농도도 사용된다. 통상적인 반응은 0.4 pmole의 hPTP-1B (아미노산 1-411)를 분석 완충액, 3 nmole의 합성 포스포펩티드 기질 (GNGDpYMPMSPKS) 및 시험 화합물을 함유하는 웰에 첨가하여 개시한다. 10 분 후에, 180 μ l의 말라카이트 그린 시약 (0.88 mM 말라카이트 그린, 8.2 mM 암모늄 폴리브레이트, 수성 1N HCl, 및 0.01% 트리톤 X-100)을 첨가하여 반응을 종결시킨다. 효소 반응의 생성물인 무기 포스페이트는 15분 후에 말라카이트 시약과의 착체 형성으로부터 생성된 녹색 컬러로 정량화하고, 몰레큘라 디바이스즈(Molecular Devices) (미국 캘리포니아주 서니베일 소재) SpectraMAX 플러스 분광광도계를 사용하여 A_{620} 으로 결정한다. 시험 화합물은 100% DMSO (시그마(Sigma), D-8779)에 용해시키고, DMSO로 희석한다. 활성은 억제되지 않은 hPTP-1B_[1-411]의 활성으로부터 산-실활된 hPTP-1B_[1-411]을 포함하는 튜브의 활성을 감하여 도출된 순수 흡광도 변화로 정의한다.
- <810> hPTP-1B_[1-411]를 인간 해마 cDNA 라이브러리 (클론텍; Clontech)로부터 PCR에 의해 클로닝하고, NcoI 제한효소 부위에서 pET 19-b 벡터 (노바젠; Novagen)에 삽입한다. 이, 콜라이(*E. coli*) 균주 BL21 (DE3)을 상기 클론으로 형질전환시키고, -80°C에서 20% 글리세롤 중 배양물 원액으로 보관한다. 효소 생성을 위해, 배양물 원액을 Lb/Amp에 접종하고, 37°C에서 증식시킨다. PTP-1B의 발현은 배양물이 OD₆₀₀ = 0.6에 도달한 후에 1 mM IPTG로 유도하여 개시시킨다. 4시간 후에, 박테리아 펠렛을 원심분리에 의해 수집한다. 세포를 70 mL의 용해 완충액 (50 mM Tris, 100 mM NaCl, 5 mM DTT, 0.1% 트리톤 X-100, pH 7.6)에 재현탁시키고, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한 후에, 초음파처리한다 (최대 동력에서 4×10초 버스트). 용해물을 100,000×g에서 60분 동안 원심분리하고, 상층액은 완충액 교환하고, 양이온 교환 POROS 20SP 컬럼에 이어 음이온 교환 공급원 30Q (파마시아; Pharmacia) 컬럼 (선형 NaCl 구배 용출 이용) 상에서 정제한다. 효소를 모으고, 1 mg/mL로 조정하고, -80°C에서 동결시킨다.
- <811> 다르게는, 다양한 제제의 존재하에서의 인간 PTP-1B 활성 평가는 공지의 결핵 기질의 가수분해 생성물을 측정하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 기질 파라-니트로페닐포스페이트 (pNPP)가 절단되면 황색 파라-니트로페놀 (pNP)이 방출되며, 이는 분광광도계를 이용하여 실시간으로 모니터링할 수 있다. 마찬가지로, 형광발생 기질 6,8-디플루오로-4-메틸움벨리페릴 포스페이트 암모늄 염 (DiFMUP)이 가수분해되면 형광 DiFMU가 방출되며, 이는 형광 관독기에서 용이하게 연속 방식에 따를 수 있다 (문헌 [Anal. Biochem. 273, 41, 1999]; [Anal. Biochem. 338, 32, 2005]).
- <812> pNPP 분석

- <813> 화합물은 완충액 (50 mM HEPES, pH 7.0, 50 mM KCl, 1 mM EDTA, 3 mM DTT, 0.05% NP-40) 중에서 5분 동안 실온에서 1 nM 재조합 인간 PTP-1B_[1-299] 또는 PTP-1B_[1-322]와 함께 인큐베이션한다. 반응은 pNPP (2 mM 최종 농도)를 첨가하여 개시하고, 120분 동안 실온에서 진행한다. 반응물을 5N NaOH로 쉐킹한다. 임의의 표준 384 웰 플레이트 판독기를 이용하여 405 nm에서의 흡광도를 측정한다.
- <814> DiFMUP 분석
- <815> 화합물은 완충액 (50 mM HEPES, pH 7.0, 50 mM KCl, 1 mM EDTA, 3 mM DTT, 0.05% NP-40 (또는 0.001% BSA)) 중에서 5분 동안 실온에서 1 nM 재조합 인간 PTP-1B_[1-298] 또는 PTP-1B_[1-322]와 함께 인큐베이션한다. 반응은 DiFMUP (6 μM 최종 농도)를 첨가하여 개시하고, 355 nm 여기 및 460 nm 방출 파장에서 형광 플레이트 판독기 상에서 역학적으로 진행한다. 억제율을 산출하기 위해 15분에 걸친 반응 속도를 사용한다.
- <816> PTP-1B_[1-298]은 pET19b 벡터 (노바젠)를 사용하여 구축된 플라스미드를 함유하는 이. 콜라이 (*E. coli*) BL21(DE3)에서 발현시킨다. 박테리아는 "요구시(On Demand)" 페드-배치(Fed-batch) 전략을 이용하여 최소 배지에서 성장시킨다. 통상적으로, 5.5 리터 발효를 페드-배치 방식으로 개시하고, 밤새 37°C에 방치하여 성장시킨다. 광학 밀도는 20 내지 24 OD₆₀₀에서 달라지며, 배양물은 30°C에서 IPTG를 사용하여 0.5 mM의 최종 농도로 유도한다. 박테리아 세포를 8시간 후에 수확하여 200 내지 350 gm (습윤 중량)을 수득하였다. 세포를 펠렛으로 동결시키고, 사용시까지 -80°C에 보관한다. 모든 단계는 언급되지 않는 한 4°C에서 수행한다. 세포 (약 15 g)를 37°C에서 간단히 해동시키고, 50 mL의 용해 완충액 (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5 mM DTT, pH 8.0; 완전 (EDTA-무함유) 프로테아제 억제제 (베링거 만하임; Boehringer Mannheim) 1 정, 100 μM PMSF 및 100 μg/mL DNase I 함유)에 재현탁시킨다. 세포를 비르소닉(Virsonic) 60 (비르투스; Virtus)을 사용하여 초음파처리 (4×10초 버스트, 최대 동력)에 의해 용해시킨다. 펠렛을 35,000×g에서 수집하고, 폴리트론(Polytron)을 사용하여 25 mL의 용해 완충액에 재현탁시키고, 이전과 같이 수집한다. 2개의 상층액을 합하고, 30분 동안 100,000×g에서 원심분리한다. 가용성 용해물은 이 단계에서 -80°C에 보관할 수 있거나 또는 추가의 정제에 사용될 수 있다. 10 kD MWCO 막을 사용하는 정용여과를 이용하여 단백질의 완충액 교환 및 NaCl 농도의 감소를 수행한 후에 양이온 교환 크로마토그래피를 수행한다. 정용여과 완충액은 50 mM MES, 75 mM NaCl, 5 mM DTT를 함유한다 (pH 6.5). 이어서, 가용성 상층액을 20 mL/분의 속도에서 양이온 교환 완충액 (50 mM MES 및 75 mM NaCl, pH 6.5)으로 평형화시킨 POROS 20 SP (1×10 cm) 컬럼에 로딩한다. 분석용 컬럼 (4.6×100 mm)은 유속이 10 mL/분으로 감소된 것을 제외하고는 유사한 방식으로 진행된다. 단백질을 선형 염 구배 (75-500 mM NaCl/25 CV)를 사용하여 컬럼으로부터 용출한다. PTP-1B_[1-298]을 함유하는 분획을 확인하고, SDS-PAGE 분석에 따라 모은다. 세파크틸 S-100 HR (파마시아)을 사용하여 최종 정제를 수행한다. 컬럼 (2.6×35 cm)을 50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 3 mM DTT (pH 7.5)로 평형화시키고, 2 mL/분의 유속으로 진행시킨다. 최종 단백질을 모으고, MWCO 10,000이 장착된 울트라프리(Ultrafree)-15 농축기 (밀리포어; Millipore)를 이용하여 약 5 mg/mL로 농축시킨다. 농축된 단백질을 사용시까지 -80 °C에 보관한다.
- <817> 효소의 활성 부위에 대한 경쟁적 결합은 다음과 같이 결정할 수 있다:
- <818> 리간드 결합은 첨가된 화합물 (1 내지 2 mM)의 존재 또는 부재하에 250 μL의 0.15 mM PTP-1B_[1-298]에 대한 ¹H-¹⁵N HSQC 스펙트럼을 구하여 검출한다. 결합은 ¹⁵N-표지 단백질에 화합물을 첨가하였을 때 2차원 HSQC 스펙트럼에서 ¹⁵N- 또는 ¹H-아미드 화학적 이동 변화를 관찰하여 결정한다. ¹⁵N 스펙트럼 에디팅에 의해, 리간드로부터의 신호는 관찰되지 않고, 단백질 신호만이 관찰된다. 따라서, 결합은 높은 화합물 농도에서 검출될 수 있다. 공지의 활성 부위 결합제에서 관찰된 변화와 유사한 화학적 이동 변화 패턴을 유발하는 화합물을 양성으로 간주한다.
- <819> 모든 단백질은 pET19b 벡터 (노바젠)를 사용하여 구축된 플라스미드를 함유하는 이. 콜라이 BL21 (DE3)에서 발현시킨다. 균일하게 ¹⁵N-표지된 PTP-1B_[1-298]은 ¹⁵N-표지된 염화암모늄을 함유하는 최소 배지에서 박테리아를 성장시켜 생성된다. 모든 정제 단계는 4°C에서 수행한다. 세포 (약 15 g)는 37°C에서 간단히 해동시키고, 50 mL의 용해 완충액 (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5 mM DTT, pH 8.0; 완전 (EDTA-무함유) 프로테아제 억제제 (베링거 만하임) 1 정, 100 μM PMSF 및 100 μg/mL DNase I 함유)에 재현탁시킨다. 세포를 초음파처리에 의해 용해시킨다. 펠렛을 35,000×g에서 수집하고, 폴리트론을 사용하여 25 mL의 용해 완충액에 재현탁시키고, 이전과 같이 수집한다. 2개의 상층액을 합하고, 30분 동안 100,000×g에서 원심분리한다. 10 kD MWCO 막을 사용하는 정용여과를 이용하여 단백질의 완충액 교환 및 NaCl 농도의 감소를 수행한 후에 양이온 교환 크로마토그래피를

수행한다. 정용여과 완충액은 50 mM MES, 75 mM NaCl, 5 mM DTT를 함유한다 (pH 6.5). 이어서, 가용성 상층액을 20 mL/분의 속도에서 양이온 교환 완충액 (50 mM MES 및 75 mM NaCl, pH 6.5)으로 평형화시킨 POROS 20 SP (1×10 cm) 컬럼에 로딩한다. 단백질을 선형 염 구배 (75-500 mM NaCl/25 CV)를 사용하여 컬럼으로부터 용출한다. PTP-1B'를 함유하는 분획을 확인하고, SDS-PAGE 분석에 따라 모은다. PTP-1B₁₋₂₉₈은 또한 POROS 20 HQ 컬럼 (1×10 cm)을 사용하여 음이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제한다. 양이온 교환 크로마토그래피로부터의 풀을 농축시키고, 완충액 (50 mM Tris-HCl, pH 7.5; 75 mM NaCl 및 5 mM DTT 함유) 교환한다. 단백질을 20 mL/분에서 컬럼에 로딩하고, 선형 NaCl 구배 (75-500 mM/25 CV)를 사용하여 용출한다. 최종 정제는 세파크릴 S-100 HR (파마시아) (50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 3 mM DTT, pH 7.5)을 사용하여 수행한다. NMR 샘플은 10% D₂O/90%H₂O 비스-트리스-d₁₉ 완충 (50 mM, pH = 6.5) 용액 (NaCl (50 mM), DL-1,4-디티오테이틀-d₁₀ (5 mM) 및 나트륨 아지드 (0.02%) 함유) 중 균질하게 ¹⁵N-표지된 PTP-1B₁₋₂₉₈ (0.15 mM) 및 억제제 (1 내지 2 mM)로 구성된다.

<820> ¹H-¹⁵N HSQC NMR 스펙트럼은, 브루커(Bruker) DRX500 또는 DMX600 NMR 분광계에서 20℃에서 기록한다. 모든 NMR 실험에서, 펄싱 피드 구배를 적용하여 용매 신호를 저해한다. 간접적으로 검출된 치수의 구적법 검출은 스테이즈(States)-TPPI 방법을 이용하여 수행한다. 브루커 소프트웨어를 사용하여 데이터를 처리하고, 실리콘 그래픽스(Silicon Graphics) 컴퓨터 상의 NMRCompass 소프트웨어 (MSI)를 사용하여 분석한다.

<821> 생체내 글루코스 및 인슐린 저하 활성은 다음과 같이 평가할 수 있다:

<822> 11주 연령의 성숙한 수컷 C57BL ob/ob 마우스 (잭슨 랩(Jackson Lab), 미국 메인주 바 하버 소재)를 역명암주기 실 (명기: 6:00 p.m.-6:00 a.m.)에서 케이지 하나 당 6마리씩 사육하고, 퓨리나(Purina) 설치류 먹이 및 물을 자유롭게 이용하도록 한다. 제1일에, 꼬리 혈액 샘플을 8:00 am에 채취하고, 혈장 글루코스 수준을 결정한다. 동물을 무작위적으로 대조군 및 화합물 군으로 분류한다. 이들 군의 혈장 글루코스 값의 평균은 일치한다. 이어서, 동물에게 비히클 (0.5% 카복시메틸-셀룰로스; 0.2% Tween-80 포함) 또는 비히클 중 화합물 (30 mg/kg)을 경구 투여한다. 마우스에게 총 3일 동안 매일 투여한다. 제4일에, 기저 혈액 샘플을 채취한다. 혈장 샘플은, YSI2700 듀얼 채널 바이오케미스트리 분석기(Dual Channel Biochemistry Analyzer) (옐로우 스프링스 인스트루먼트사(Yellow Springs Instrument Co.), 미국 오하이오주 옐로우 스프링스 소재)를 사용하여 글루코스 농도에 대해 분석하고, ELISA 분석을 사용하여 인슐린 농도에 대해 분석한다.

실시예

<823> 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것으로 간주되지는 않는다. PTP-1B 단백질에 대한 하기 실시예의 IC₅₀ (친화도)은 대략 15 μM 내지 0.0001 μM 또는 대략 13.5 μM 내지 0.0002 μM 또는 대략 1 μM 내지 0.0002 μM 범위에 포함된다.

<824> 온도는 섭씨 온도 (℃)로 주어진다. 달리 언급되지 않은 경우, 모든 증발은 감압하에, 바람직하게는 약 15 내지 100 mmHg (= 20 내지 133 mbar)에서 수행한다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들면 미세분석, 융점 (mp) 및 분광학적 특성 (예를 들면, MS, IR, NMR)에 의해 확인한다. 일반적으로 사용된 약어는 당업계에서 통상적인 것이다.

<825> HPLC 방법

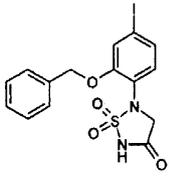
<826> 방법 A: 4.6 mm×5 cm C-8 역상 컬럼, 3 μM 입자 크기, 수행 조건 - 구배: 10-90% MeCN/물 (5 mM 암모늄 포르메이트), 시간: 2 분, 유속: 4 mL/분, 50 °C (3 μl 주사). DAD-UV 검출, 220-600 nm.

<827> 방법 B: 이너트실(Inertsil) ODS-3 4.6 mm×5 cm C-8 역상 컬럼, 3 μM 입자 크기, 수행 조건 - 구배: 0-90% MeCN/물 (5 mM 암모늄 포르메이트), 시간: 2 분, 유속: 4 mL/분, 50 °C (3 μl 주사). DAD-UV 검출, 220-600 nm.

<828> 방법 C: 4.6 mm×5 cm C-8 역상 컬럼, 3 μM 입자 크기, 수행 조건 - 구배: 40-90% MeCN/물 (5 mM 암모늄 포르메이트), 시간: 1.2 분, 유속: 4 mL/분, 50 °C (3 μl 주사). DAD-UV 검출, 220-600 nm.

<829> 실시예 1:

<830> 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<831>

<832> A. 2-벤질옥시-4-요오도-1-니트로벤젠

<833> DMF (10 mL) 중 5-요오도-2-니트로페놀 (2.65 g, 10 mmol) (J. Org. Chem. 1998, 63, 4199-4208)의 용액에 벤질 브로마이드 (1.71 g, 10 mmol) 및 K₂CO₃ (2.07 g, 15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 물 (400 mL)을 첨가하고, 이를 EtOAc (2×200 mL)에 의해 추출하였다. 이어서, 물 층을 산성화시키고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 EtOAc 층을 1N HCl 및 염수로 세척하고, NaSO₄로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

<834> B. 2-벤질옥시-4-요오도페닐아민

<835> 2-벤질옥시-4-요오도-1-니트로벤젠 (2.35 g, 6.62 mmol) 및 Fe (1.85 g, 33.1 mmol)의 혼합물에 AcOH (24 mL) 및 EtOH (12 mL)를 첨가하고, 이를 100°C에서 1.5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. EtOAc (300 mL)를 첨가한 후에 이를 포화 NaHCO₃ (2×), 염수 (1×)로 세척하고, NaSO₄로 건조시켰다. 이어서, 이를 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<836> C. (2-벤질옥시-4-요오도페닐아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르

<837> DMF (15 mL) 중 2-벤질옥시-4-요오도페닐아민 (2.35 g, 7.23 mmol)의 용액에 브로모아세트산 tert-부틸 에스테르 (1.76 g, 9.04 mmol) 및 K₂CO₃ (5.0 g, 36.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 2N HCl 용액 (200 mL)을 냉각시키면서 첨가한 후에 이를 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<838> D. N-(t-부톡시카르보닐술포닐)-N-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)글리신 tert-부틸 에스테르

<839> 염화메틸렌 (40 mL) 중 클로로술포닐 이소시아네이트 (0.788 mL, 8.94 mmol)의 빙냉 용액에 t-부탄올 (0.855 mL, 8.94 mmol)을 적가하였다. 이어서, 0°C에서, 염화메틸렌 (40 mL) 중 (2-벤질옥시-4-요오도페닐아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (2.62 g, 5.96 mmol) 및 트리에틸아민 (2.08 mL, 14.9 mmol)을 적가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 염화메틸렌 (300 mL)을 첨가하고, 유기층을 2N HCl 용액으로 세척하였다. 이어서, 이를 NaSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 발포체로 수득하였다.

<840> E. tert-부틸 N-[2-(벤질옥시)-4-요오도페닐]-N-({(tert-부톡시카르보닐)[2-(트리메틸실릴)에틸]아미노}술포닐)글리시네이트

<841> 톨루엔 (224 mL) 중 N-(t-부톡시카르보닐술포닐)-N-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)글리신 tert-부틸 에스테르 (3.49 g, 5.6 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (2.22 g, 8.47 mmol) 및 2-트리메틸실릴알에탄올 (992 mg, 8.38 mmol)을 첨가하였다. 이어서, DIAD (1.6 mL, 8.13 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 50분 동안 교반한 후에 톨루엔을 감압하에 제거하였다. 18시간 후에, 20% EtOAc/헥산 (50 mL, 4 증분)을 첨가하여 침전물을 형성하였다. 고체를 여과한 후에 여액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로 수득하였다.

<842> F. N-[2-(벤질옥시)-4-요오도페닐]-N-({[2-(트리메틸실릴)에틸]아미노}술포닐)글리신

<843> DCM (20 mL) 중 상기 화합물 (3.11 g, 4.33 mmol)의 용액에 TFA (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 증발 건조시켰다. 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 다시 증발시켰다. 잔류

물을 에테르/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. (M-H)⁻ = 561.

<844> G. 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

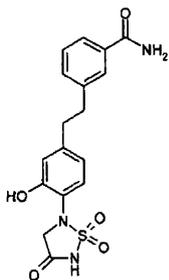
<845> THF (20 ml) 중 상기 화합물 (2.05 g, 3.64 mmol)의 용액에 EDCI (1.05 g, 4.0 mmol)를 첨가한 후에 HOBt (0.54 g, 4.0 mmol) 및 TEA (1.01 mL, 7.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 1N HCl 용액 사이에 분배하고, 유기층을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

<846> H. 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<847> 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1.0M, 15 mL)를 THF 중 PS-이소시아네이트 수지 (3.5 g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과 분리하고, 여액을 THF 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (5.0 g, 9.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기층을 1N HCl (5×50 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 10-60% 구배의 EtOH/물을 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 442.

<848> 실시예 2

<849> 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드



<850>

<851> A. 3-비닐벤조일 클로라이드

<852> CH₂Cl₂ (20 mL) 중 3-비닐벤조산 (1.0 g, 6.75 mmol)의 혼합물에 옥살릴 클로라이드 (2.35 mL, 3.42 g, 26.9 mmol) 및 DMF 1 방울을 첨가하였다. 2시간 후에 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂에 다시 용해시키고, 다시 농축시켜 (4×) 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<853> B. 3-비닐벤즈아미드

<854> 3-비닐벤조일 클로라이드를 암모니아 기체로 포화시켜 즉시 침전물을 수득하였다. 이 혼합물을 EtOAc에 붓고, 물 및 염수로 추출하였다. EtOAc를 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. mp = 128-130 °C.

¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.83 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.34 (d, J = 10.9 Hz, 1H).

<855>

<856> C. 3-{2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-비닐}-벤즈아미드

<857> MeCN (2 mL) 중 3-비닐벤즈아미드 (32 mg, 0.22 mmol), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (80 mg, 0.18 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민 (0.256 mL, 1.84 mmol)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 25분 동안 120℃에서 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeCN으

로 세척하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<858>

D. 3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드

<859>

에탄올 (2 mL) 중 3-{2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-비닐}-벤즈아미드의 용액에 2 당량의 KHCO_3 을 첨가하였다. 혼합물을 물 5 mL로 희석하고, 50 mg의 10% Pd/C 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 동결건조시켰다. 생성된 고체를 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 무정형 분말로 수득하였다.

m/z (M - 1) = 374; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.95 (m, 1H),

7.81 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 6.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.04 (s, 2H),

2.86 (m, 4H).

<860>

실시예 3 내지 34

<861>

하기 화합물을 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 2에 개략된 절차와 유사하게 제조하였다. 실시예 34, 31 및 29의 경우, 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온을 사용하고, Heck 반응 후에 TMS-에틸 탈보호를 수행하였다.

<862>

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
3	3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N-메틸 벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 388	0.83 A
4	3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N,N-디메틸벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 402	1.06 A
5	4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N,N-디메틸벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 402	0.99 A
6	4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 374	0.84 A
7	4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-N-메틸벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 388	0.90 A

<863>

8	3-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤조산	$(M - 1)^* = 375$	0.77 A
9	4-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤조산	$(M - 1)^* = 375$	0.73 A
10	4-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤조니트릴	$(M - 1)^* = 356$	1.07 A
11	2-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤조니트릴	$(M - 1)^* = 356$	
12	5-(2-히드록시-4-페틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 331$	
13	5-(2-히드록시-4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 361$	1.15 A
14	5-(4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 349$	1.23 A
15	5-(4-[2-(2-플루오로페닐)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 349$	1.18 A
16	5-[2-히드록시-4-(2-펜타플루오로페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 421$	1.36 A
17	5-[2-히드록시-4-(2-p-톨릴에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 345$	1.05 A
18	5-(2-히드록시-4-[2-(4-옥틸페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 443$	1.93 A
19	5-[4-(2-마이페닐-4-일)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 407$	
20	5-(4-[2-(4-tert-부틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 387$	1.46 A
21	5-(4-[2-(2,5-디메틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M - 1)^* = 359$	1.12 A

22	5-{4-[2-(2,4-디메틸페닐)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 359	1.11 A
23	5-{2-히드록시-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 399	1.51 A
24	아세트산 4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-페닐 에스테르	(M - 1) ⁺ = 389	1.11 A
25	5-{2-히드록시-4-[2-(4-페녹시페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 423	1.54 A
26	5-[2-히드록시-4-(2-피리딘-4-일에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 332	0.73 A
27	5-[2-히드록시-4-(2-피리딘-3-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 332	0.71 A
28	5-[2-히드록시-4-(2-나프탈렌에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 381	1.40 A
29	5-[2-히드록시-4-(2-퀴놀린-3-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 382	
30	5-{4-[2-(4,6-디아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-에틸]-2-히드록시-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 364	0.90 B
31	5-[2-히드록시-4-(2-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 345	1.24 A
32	5-{4-[2-(2-아미노페닐)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 360	1.11 A

<865>

33	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-페닐프로피온산 에틸 에스테르	(M - 1) ⁺ = 403	1.30 A
34	5-[2-히드록시-4-(1-메틸-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 345	1.22 A

실시예

NMR

12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.72 - 2.79 (m, 2 H) 2.80 - 2.86 (m, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 6.58 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 5 H)
----	---

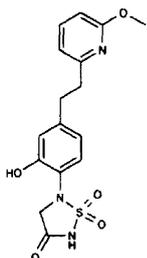
<866>

<867>

실시예 35

<868>

5-{2-히드록시-4-[2-(6-메톡시피리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<869>

<870> A. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(6-메톡시피리딘-2-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

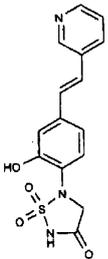
<871> 압력 용기 내의 아세트니트릴 (2 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 81, 단계 A) (75 mg, 0.17 mmol)의 용액에 2-브로모-6-메톡시피리딘 (32 mg, 0.17 mmol), NEt₃ (0.05 mL, 0.34 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.034 mmol) 및 2-(디-t-부틸포스포노)바이페닐 (20 mg, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 용출액으로 0-35% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (M+H)⁺ = 552.

<872> B. 5-{2-히드록시-4-[2-(6-메톡시피리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<873> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-[(E)-2-(6-메톡시피리딘-2-일)-비닐]-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. LC rt 1.13 (방법 A). (M-1)⁻ = 362.1.

<874> 실시예 36

<875> 5-[2-히드록시-4-((E)-2-피리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<876> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-피리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

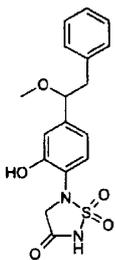
<878> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 3-비닐피리딘을 사용하여 실시예 2, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<879> B. 5-[2-히드록시-4-((E)-2-피리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<880> 염화메틸렌 (2 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-피리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (52 mg, 0.123 mmol)의 용액에 0°C에서 BBr₃ (0.247 mL, 염화메틸렌 중 1M, 0.247 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 황색 침전물이 수성 층에서 형성되었으며, 이를 여과하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 330. HPLC 체류 시간 = 0.77 분 (방법 A).

<881> 실시예 37

<882> 5-[2-히드록시-4-(1-메톡시-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<883> A. 5-[2-벤질옥시-4-(1,2-디브로모-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<885> CCl₄ (1.5 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-스티릴)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 12로 부 터의 중간체) (150 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 염화메틸렌 (4 mL) 중 Br₂ (115 mg, 0.72 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌에 용해 시켰다. 현탁액을 여과하고, 고체를 염화메틸렌으로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. mp = 173-175°C.

<886> B. 5-[2-벤질옥시-4-(2-브로모-1-메톡시-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

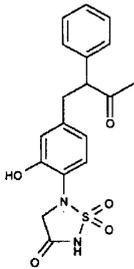
<887> MeOH/염화메틸렌 (1:1, 4 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(1,2-디브로모-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디 아졸리딘-3-온 (25 mg, 0.043 mmol)의 교반된 용액에 NaOMe (0.17 mL, 0.086 mmol, THF 중 0.5M)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로 수 득하였다.

<888> C. 5-[2-히드록시-4-(1-메톡시-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<889> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(2-브로모-1-메톡시-2-페닐에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 으로부터 실시예 62, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 361. HPLC 체류 시간: 1.10 분 (방법 A).

<890> 실시예 38

<891> 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<892>
<893> A. 1-페닐프로판-2-온

<894> CH₂Cl₂ (100 mL) 중 1-페닐-2-프로판올 (2.18 g, 16.0 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난 (50 mL, 염 화메틸렌 중 15 중량% 용액)을 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 실온으로 가 온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ (200 mL)을 첨가하고, 실온에서 20분 동안 교반 하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득 하였다. (M+1)⁺ = 135.

<895> B. (Z)-4-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-3-페닐-부트-3-엔-2-온

<896> 톨루엔 (50 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (83, 단계 A) (1.16 g, 4.5 mmol) 및 1-페닐프로판-2-온 (0.726 g, 5.4 mmol)의 혼합물에 촉매량의 피페리딘/빙초산을 첨가하고, 혼합물을 딘-스타크 장치를 이용하여 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 용출액으로 15-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<897> C. (Z)-4-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-3-페닐-부트-3-엔-2-온

<898> EtOAc (10 mL) 중 (Z)-4-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-3-페닐-부트-3-엔-2-온 (760 mg, 2.03 mmol), 탄소 상 5% 백금 (114 mg)의 혼합물을 1 atm에서 18시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 염화메틸렌/MeOH (100:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그 래 피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

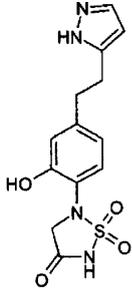
<899> D. 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<900> (Z)-4-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-3-페닐-부트-3-엔-2-온으로 출발하여, 1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

고리를 실시예 83, 단계 H 내지 L과 유사하게 구축하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M-1)^- = 373$. HPLC 체류 시간 = 1.13 분 (방법 A).

<901> 실시예 39

<902> 5-{2-히드록시-4-[2-(2H-피라졸-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<903>

<904> A. 1-벤질옥시메틸-1H-피라졸

<905> DMF (20 mL) 중 피라졸 (2.0 g, 29 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (12.4 g, 90 mmol) 및 벤질옥시메틸클로라이드 (4 mL, 32.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 4일 동안 교반한 후에 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1N NaOH로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다. $(M+1)^+ = 189$.

<906> B. 2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-카르보알데히드

<907> THF (40 mL) 중 1-벤질옥시메틸-1H-피라졸 (4.6 g, 24 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (12 mL, 헥산 중 2.5M, 30 mmol)을 적가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후에, DMF (1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. $(M+1)^+ = 217$.

<908> C. 1-벤질옥시메틸-5-비닐-1H-피라졸

<909> THF (40 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄브로마이드 (7.85 g, 22.0 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후에 MeLi (12.2 mL, 에테르 중 1.6M)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에 THF (15 mL) 중 2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-카르보알데히드 (3.4 g, 15.7 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl 및 EtOAc 사이에 분배하고, 유기층을 농축시켰다. 크로마토그래피 (10-15% EtOAc/헥산)에 의해 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. $(M+1)^+ = 215$.

<910> D.

5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<911> MeCN 중 1-벤질옥시메틸-5-비닐-1H-피라졸 (385 mg, 1.80 mmol), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (500 mg, 0.90 mmol), Pd(OAc)₂ (13 mg, 0.06 mmol), P(o-톨릴)₃ (43 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민 (0.21 mL, 1.5 mmol)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 30분 동안 110°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 15-30% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. $(M+1)^+ = 631$.

<912> E. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<913> DMF (5 mL) 중 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (330 mg, 0.50 mmol) 및 CsF (400 mg, 2.6 mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl 및 EtOAc 사이에 분배하고, 유기층을 농축시켜 표제 화합물

을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. (M+1)⁺ = 531.

<914> F. 5-{2-히드록시-4-[2-(2H-피라졸-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

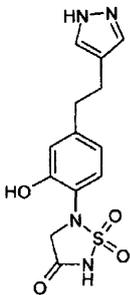
<915> 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (240 mg, 0.40 mmol)을 메탄올 (5 mL)에 용해시켰다. 10% Pd/C를 4일에 걸쳐 정기적 간격으로 첨가하였다 (7 × 50 mg). 혼합물을 수소 대기하에 풍선 압력에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (역상, 0-25% EtOH/물)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회색 고체로 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD) δ 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 6.10 (s, 1H) 4.29 (s, 2H), 2.89 (m, 4H); (M + 1)⁺ = 323.

<916>
<917> 실시예 40

<918> 5-{2-히드록시-4-[2-(1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<919>
<920> A. 4-요오도피라졸-1-카르복실산 벤질 에스테르

<921> CbzCl (95% 등급, 2.9 mL, 20 mmol)을 톨루엔 (30 mL) 중 4-요오도-1H-피라졸 (2.97 g, 15.3 mmol) 및 Et₃N (3.2 mL, 23 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc 및 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<922> ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 5.46 (s, 2H).

<923> B. 4-비닐피라졸-1-카르복실산 벤질 에스테르

<924> CH₃CN (15 ml) 중 4-요오도피라졸-1-카르복실산 벤질 에스테르 (2.03 g, 6.20 mmol), Pd₂(dba)₃ (120 mg, 0.131 mmol), P(o-톨릴)₃ (283 mg, 0.929 mmol) 및 트리부틸비닐주석 (2.71 mL, 9.28 mmol)의 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 KF와 15분 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06

(s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 6.51 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H).

<926> C. 4-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피라졸-1-카르복실산 벤질 에스테르

<927> 표제 화합물을 4-비닐피라졸-1-카르복실산 벤질 에스테르 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 39, 단계 D와 유사하게 제조하였다. 탈보호된 피라졸, 5-{2-벤질옥시-4-[2-(1H-피라졸-4-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온이 또한 단리되었다.

<928> D. 5-{2-히드록시-4-[2-(1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<929> 표제 화합물을 4-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피라졸-1-카르복실산 벤질 에스테르로부터 실시예 39, 단계 E 및 F에 개략된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

¹H NMR

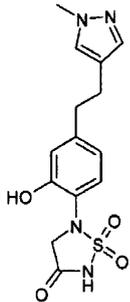
(CD₃OD) δ 7.36 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31

(s, 2H), 2.79 (s, 4H); (M + 1)⁺ = 323, (M - 1)⁻ = 321.

<930>

<931> 실시예 41

<932> 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<933>

<934> A. 5-{2-벤질옥시-4-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<935> CH₃CN (3 mL) 중 5-{2-벤질옥시-4-[2-(1H-피라졸-4-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 40, 단계 C) (114 mg, 0.224 mmol), MeI (0.05 mL, 0.80 mmol) 및 K₂CO₃ (60 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다.

<936> B. 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<937> 표제 화합물을 5-{2-벤질옥시-4-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 39, 단계 E 및 F와 유사하게 제조하였다.

(M + 1)⁺ = 337, (M - 1)⁻ = 335; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.46 (s,

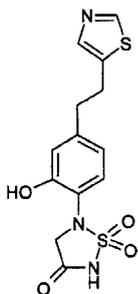
1H), 7.23 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (s,

2H), 3.75 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.68 (m, 2H).

<938>

<939> 실시예 42

<940> 5-[2-히드록시-4-(2-티아졸-5-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<941>

<942> A. 5-비닐 티아졸

<943> THF (20 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (1.89 g, 5.30 mmol)의 현탁액에 0°C에서 메틸리튬 (3.0M,

에테르 중 1.6M)을 첨가하고, 황색 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 티아졸-5-카르브알데히드 (500 mg, 4.42 mmol) (문헌 [A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici and P. Pedrini, Synthesis, 1987, 998-1001]에 기재된 절차에 의해 제조됨)를 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 밝은 황색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.31 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 12, 16 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

B. 5-[2-벤질옥시-4-(2-티아졸-5-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

압력 용기를 CH₃CN (1.5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (828 mg, 1.52 mmol), 5-비닐 티아졸 (186 mg, 1.68 mmol), 트리에틸아민 (0.32 mL, 2.28 mmol) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (37 mg, 0.12 mmol)으로 채웠다. 용기를 탈기시키고, 팔라듐(II) 아세테이트 (6.80 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 80℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc에 용해시키고, 1N HCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. (M+H)⁺ = 528.

C. 5-[2-벤질옥시-4-(2-티아졸-5-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

표제 화합물을 실시예 39, 단계 E와 유사하게 제조하였다. (M+H)⁺ = 428.

D. 5-[2-히드록시-4-(2-티아졸-5-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

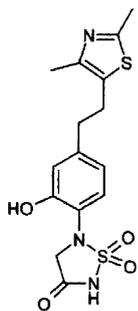
표제 화합물을 실시예 2, 단계 D와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (DMSO)_δ

2.89 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.77 (s, 1H); (M - 1)⁺ = 338.

실시예 43

5-{4-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



A. 2,4-디메틸-5-비닐티아졸

표제 화합물을 2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르브알데히드를 출발 물질로 사용하여 실시예 42 단계 A와 유사하게 제조하였다.

B. 5-{2-벤질옥시-4-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

표제 화합물을 통상적인 가열 대신 마이크로파 조건 (110℃, 30분간)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 42, 단계 B와 유사하게 제조하였다. (M+1)⁺ = 556.

C. 5-{4-[2-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<960> 표제 화합물을 실시예 42, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다.

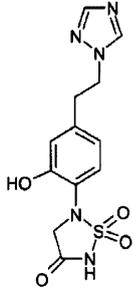
¹H NMR

(MeOD) δ 2.13 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.81 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H); (M + 1)⁺ = 368.

<961>

<962> 실시예 44

<963> 5-[2-히드록시-4-(2-[1,2,4]트리아졸-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<964>

<965> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-1,2,4-트리아졸-1-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<966> 아세트니트릴 중 1-비닐-1,2,4-트리아졸 (0.100 g, 1.06 mmol), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.236 g, 0.531 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.024 g, 0.107 mmol), 트리에틸아민 (0.295 mL, 2.09 mmol)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 30분 동안 110°C에서 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 아세트니트릴로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 10-60% 구배의 EtOH/물을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 410.

<967> B. 5-[2-히드록시-4-(2-1,2,4-트리아졸-1-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<968> EtOH 및 물 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-1,2,4-트리아졸-1-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 화합물 (0.120 g, 0.292 mmol)의 용액을 10% Pd/C (0.012 g)로 처리하고, H₂ 대기하에 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOH로 세척하고, 농축시켰다. 생성된 오렌지색 오일을 MeOH 및 EtOAc에 용해시키고, 다시 농축시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

6.64 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.09 (t, J = 7.07 Hz, 2H); (M - 1)⁻ = 322;

<969>

<970> HPLC 체류 시간: 0.84 분 (방법 A)

<971> 실시예 45 내지 49

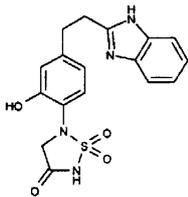
<972> 하기 화합물을 적절한 출발 물질 및 실시예 44 또는 42에 기재된 일반적 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
45	5-[2-히드록시-4-(2-이미다졸-1-일-에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 321	0.86 B
46	5-{2-히드록시-4-[2-(2-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 352	0.89 A
47	5-{2-히드록시-4-[2-(2-프로필-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 380	1.05 A
48	5-(2-히드록시-4-{2-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-에틸}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 496	1.37 A
49	5-{2-히드록시-4-[2-(2-메틸-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M - 1) ⁺ = 420	1.16 A

<973>

<974> 실시예 50

<975> 5-{4-[2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<976>

<977> A. (E)-N-(2-아미노페닐)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴아미드

<978> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 (실시예 100, 단계 B) 및 1,2-디아미노벤젠으로부터 실시예 131, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<979> B. 5-{4-[(E)-2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

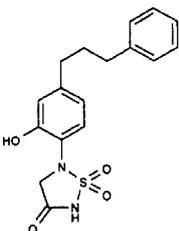
<980> 아세트산 중 (E)-N-(2-아미노페닐)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴아미드의 용액을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<981> C. 5-{4-[2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<982> 표제 화합물을 5-{4-[(E)-2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁺ = 371. HPLC 체류 시간: 0.80 분 (방법 A).

<983> 실시예 51

<984> 5-[2-히드록시-4-(3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<985>

<986> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<987> 압력 용기 내의 MeCN (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.184 mmol)의 용액에 알릴벤젠 (22 mg, 0.184 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg) 및 트리에틸아민 (186 mg, 1.84 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 10%-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로 수득하였다.

<988> B. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

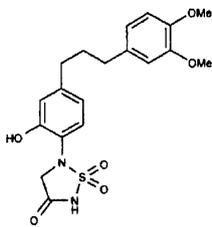
<989> 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1.0M, 2 mL)를 THF (2 mL) 중 PS-이소시아네이트 수지 (0.5 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과 분리하고, 여액을 THF (1 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (89 mg, 0.163 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 1시간 동안 교반한 후에 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기층을 2N HCl (3×) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 밝은 황색 발포체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 433.

<990> C. 5-[2-히드록시-4-(3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<991> EtOH/HOAc (4:2) 6 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (74 mg, 0.17 mmol)의 용액을 10% Pd/C (70 mg) 상에서 18시간 동안 50 psi에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류 오일을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 345.

<992> 실시예 52

<993> 5-{4-[3-(3,4-디메톡시페닐)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

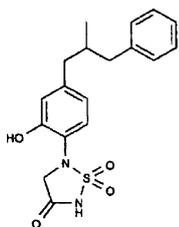


<994>

<995> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 4-알릴-1,2-디메톡시벤젠으로부터 실시예 51과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 405.

<996> 실시예 53

<997> 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

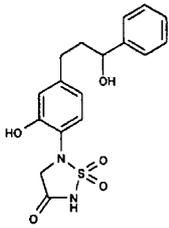


<998>

<999> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (2-메틸알릴)-벤젠으로부터 실시예 51과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 359. HPLC 체류 시간 = 1.65 분 (방법 A).

<1000> 실시예 54

<1001> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1002>

<1003> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-옥소-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1004> 1-페닐프로페논 (58 mg, 0.44 mmol), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (200 mg, 0.37 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg), 트리에틸아민 (372 mg, 0.367 mmol) 및 아세트니트릴 (3 mL)을 마이크로파 용기에 넣고, 120°C에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 아세트니트릴로 세척하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1005> B. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-옥소-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

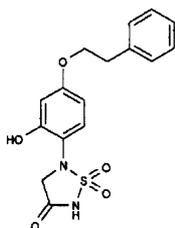
<1006> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-옥소-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 51, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1007> C. 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1008> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-옥소-3-페닐프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 83, 단계 L과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 361. HPLC 체류 시간 = 0.92 분 (방법 A).

<1009> 실시예 55

<1010> 5-(2-히드록시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1011>

<1012> A. (3-벤질옥시-4-니트로페녹시)-tert-부틸디메틸실란

<1013> DMF (20 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로페놀 (EP 출원 095121) (6.3 g, 25.7 mmol), t-부틸디메틸클로로실란 (5.81 g, 38.6 mmol), 이미다졸 (3.5 g, 51.4 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (2-3 mg)의 용액을 18시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc에 붓고, 물로 1회 추출하고, 염수로 5회 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

<1014>

<1015> B. 2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-페닐아민

<1016> EtOAc (50 mL) 중 (3-벤질옥시-4-니트로페녹시)-tert-부틸디메틸실란의 용액을 5% Pt/C (630 mg) 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과 분리하고, 용매를 감압하여 제거하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (m, 5H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); (M + 1)⁺ = 330.

<1017>

<1018>

C. [2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-페닐아미노]-아세트산 tert-부틸 에스테르

<1019>

DMF (20 mL) 중 2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-페닐아민, t-부틸 브로모아세테이트 (3.8 mL, 25.7 mmol) 및 탄산칼륨 (7.1 g, 51.4 mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 t-부틸 브로모아세테이트 (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 5시간 동안 더 가열하였다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 물로 1회 추출하고, 염수로 4회 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 생성물 및 탈실릴화된 생성물로 이루어진 오일을 수득하였다. DMF (15 mL) 중 상기 물질, t-부틸디메틸클로로실란 (3.87 g, 25.7 mmol), 이미다졸 (2.33 g, 34.2 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (3 mg)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이 용액을 EtOAc에 붓고, 물 (1×) 및 염수 (5×)로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.27 (m, 5H), 6.26 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); (M + 1)⁺ = 444.

<1020>

<1021>

D. N-([2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-N-[tert-부톡시카르보닐술포모일]) 아세트산 tert-부틸 에스테르

<1022>

CH₂Cl₂ (10 mL) 중 클로로술포닐 이소시아네이트 (3.8 g, 26.9 mmol)의 용액에 0°C에서 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 t-부탄올 (2.0 g, 27 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후에 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 [2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-페닐아미노]-아세트산 tert-부틸 에스테르 (5.97 g, 18 mmol) 및 트리에틸아민 (3.95 g, 30.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류 오일을 용출액으로 헥산/EtOAc (8:2)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (m,

6H), 6.80 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 1.33 (s, 18H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); (M - 1)⁺ = 621.

<1023>

<1024>

E. N-([2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-[N'-tert-부톡시카르보닐-N'-트리메틸실릴에틸]술포모일) 아세트산 tert-부틸 에스테르

<1025>

THF (20 mL) 중 2-트리메틸실릴에탄올 (6.25 g, 5.28 mmol) 및 트리페닐포스핀 (5.54 g, 21.1 mmol)의 용액에 THF (15 mL) 중 N-([2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-N-[tert-부톡시카르보닐술포모일]) 아세트산 tert-부틸 에스테르 (3.29 g, 5.28 mmol) 및 DIAD (1.07 g, 5.28 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 2-트리메틸실릴에탄올 (3 당량) 및 DIAD를 첨가하여 반응을 완료시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (9:1)를 사용하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 5H), 6.48 (dd, J =

8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.66 (br s, 2H), 3.57 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

<1026>

<1027>

F. N-([2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-N'-(2-트리메틸실릴에틸술포모일)) 아세트산

<1028>

TFA/CH₂Cl₂ (1:1) 50 mL 중 N-([2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-[N'-tert-부톡시카르보닐-N'-트리메틸실릴에틸]술포모일) 아세트산 tert-부틸 에스테르 (3.29 g, 4.55 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 농축시킨 후에 CH₂Cl₂에 다시 4회 용해시키고, 다시 농축시켰다. 이 물질을 18시간 동안 DMF (5 mL) 중 t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (1.03 g, 6.83 mmol), 이미다졸 (620 mg, 9.10 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (2 mg)과 교반하였다. 용액을 EtOAc에 붓고, 물로 1회 추출하고, 염수로 5회 추출하고, 1N HCl로 2회 추출하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 565.

<1029> G. 5-[2-벤질옥시-4-(tert-부틸-디메틸실라닐옥시)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1030> THF (20 mL) 중 N-{[2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-N'-(2-트리메틸실릴에틸술폰과모일)} 아세트산 (2.63 g, 4.64 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (941 mg, 5.80 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 85:15-50:50 구배의 헥산/EtOAc를 사용하는 이스코 컴파니온(Isco Companion) 40 g 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.31 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

<1031>

<1032> H. 5-(2-벤질옥시-4-히드록시페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1033> THF (4.5 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 디옥산 중 4N HCl 0.5 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, EtOAc에 용해시키고, 수성상을 분리하였다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.5

Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); (M + 1)⁺ = 435.

<1034>

<1035> I. 5-(2-벤질옥시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1036> THF (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-히드록시페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (90 mg, 0.21 mmol), 페네틸 알콜 (37.9 mg, 0.31 mmol), DIAD (0.0612 mL, 0.31 mmol) 및 트리페닐포스핀 (81.5 mg, 0.31 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 80:20-60:40 구배의 헥산/EtOAc를 사용하는 바이오타지(Biotage) 40S 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30 (m, 11H), 6.62

(d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

<1037>

<1038> J. 5-(2-벤질옥시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1039> THF (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (47 mg, 0.087 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 0.5M, 0.35 mL, 0.175 mmol)의 용액을 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 1N HCl로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 437.

<1040>

<1041> EtOH (1 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-페네틸옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (37.5 mg, 0.085 mmol)의 용액에 0.5236M 중탄산칼륨 (0.163 mL, 0.085 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 4 mL로 희석하고, 탄소상 10% 팔라듐 (19 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 1 atm에서 18시간 동안 수소화시켰다. 생성된 혼합물을 우선 셀라이트를 통해 여과한 후에 필터 디스크를 통해 여과하였다. 여액을 동결건조시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다. mp = 65-70°C.

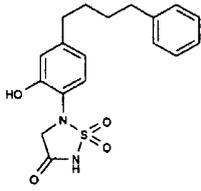
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.81 (m, 4H), 7.23

(m, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H); (M - 1)⁻ = 347.

<1042>

<1043> 실시예 56

<1044> 5-[2-히드록시-4-(4-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

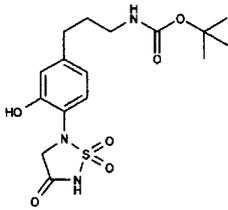


<1045>

<1046> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 부트-3-에닐-벤젠으로부터 실시예 51과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 359.

<1047> 실시예 57

<1048> {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르바산 tert-부틸 에스테르



<1049>

<1050> A. (3-요오도프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1051> CH₂Cl₂ (400 mL) 중 트리페닐포스핀 (28.5 g, 108.6 mmol) 및 이미다졸 (7.39 g, 108.6 mmol)의 용액에 실온에서 요오드 (28.92 g, 113.95 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이 용액에 CH₂Cl₂ (75 mL) 중 (3-히드록시프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (18.66 g, 106.49 mmol) (Synthesis 1990, 366)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 조질의 적색 오일로 농축시켰으며, 이를 에테르 및 포화 나트륨 티오술페이트 사이에 분배하였다. 수성상을 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 200 ml로 감소시킨 후에 에테르로 용출하는 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<1052> B. (3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1053> 아연 분진 (3.6 g, 55 mmol)을 플라스크에 넣고, 진공하에 가열하여 미량의 물을 제거하였다. 이어서, DMF (30 mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 디브로모에탄 (약 0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 거품이 일어날 때까지 가열하였다. 반응물을 30분에 걸쳐 실온으로 냉각시키고, 클로로트리메틸실란 (약 0.5 mL)을 첨가하고, 30 분 후에 DMF 10 mL에 용해시킨 (3-요오도프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4.0 g, 14 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, TLC는 요오다이드가 소비되었음을 보여주었으며, Pd₂(dba)₃ (0.6 g) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (0.5 g)을 첨가한 후에 DMF 25 mL에 용해시킨 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (5 g, 9.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 14시간 후에 교반한 후에 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 1M HCl, 염수 및 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 실리카의 짧은 플러그를 통해 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다.

<1054> C. {3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1055> THF 5 mL 중 (2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.35 g, 0.609 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF의 1.0M 용액 1.0 mL를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 수성 KHCO₃ (0.3M 용액 10 mL)을 첨가하였다. 수성상을 플라스크를 도포한 불용성 물질로부터 분리하였다. 이 물질을 물 (2×) 및 MTBE (2×)로 세척한 후에 EtOAc 및 1N HCl을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다.

<1056> D. {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르바산 tert-부틸 에스테르

칼륨 염

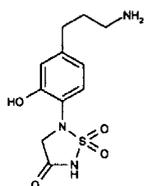
<1057> 에탄올/물 (1:3) 5 mL 중 {3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (0.27 g, 0.568 mmol)의 혼합물에 0.75M 수성 KHCO₃ 용액 0.75 mL를 첨가하였다. 생성된 용액을 0.2 g의 10% Pd/C 상에서 24시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 에테르로 세척하였다. 수성상을 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.35 - 1.39 (m, 9 H) 1.57 - 1.67 (m, J=7.39, 7.39, 7.39 Hz, 2 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 2.92 (q, J=6.65 Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.51 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H)

<1058>

<1059> 실시예 58

<1060> 5-[4-(3-아미노프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1061>

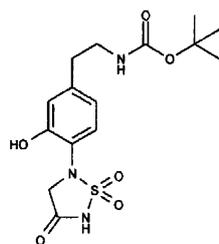
<1062> HCl/디옥산 (5 mL, 4.0M)에 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 칼륨염 (0.7 g, 1.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 첨가하였다. 용액을 에테르로 세척하고, 수성상을 동결건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 황색 분말로 수득하였다. (M-1)⁻ = 284.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.77 - 1.88 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 2.72 - 2.81 (m, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 6.68 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H)

<1063>

<1064> 실시예 59

<1065> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르



<1066>

<1067> A. (2-요오도에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1068> CH₂Cl₂ (375 mL) 중 트리페닐포스핀 (40 g, 153 mmol) 및 이미다졸 (10.4 g, 153 mmol)의 용액에 실온에서 요오드 (40.8 g, 160.6 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이 용액에 CH₂Cl₂ (75 mL) 중 (2-히드록시에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (24.2 g, 150 mmol)를 적가하고, 혼합물을 14시간 후에 실온에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 조절의 적색 오일로 농축시켰으며, 이를 에테르 및 포화 나트륨 티오술페이트 사이에 분배하였다. 수성상을 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 500 mL로 감소시킨 후에 헥산으로 용출하는 실리카의 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<1069> B. (2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1070> 아연 분진 (3 g, 46 mmol)을 플라스크에 넣고, 진공하에 가열하여 미량의 물을 제거하였다. 이어서, DMF (25 mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 디브로모에탄 (약 0.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 거품이 일어날 때까지 가

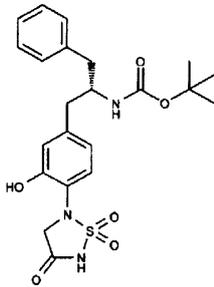
열하였다. 반응물을 30분에 걸쳐 실온으로 냉각시키고, 클로로트리메틸실란 (약 0.3 mL)을 첨가하고, 30 분 후에 DMF 10 mL에 용해시킨 (2-요오도에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4.5 g, 16.5 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후에, TLC는 요오다이드가 소비되었음을 보여주었으며, Pd₂(dba)₃ (0.20 g) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (0.30 g)을 첨가한 후에, DMF 25 mL에 용해시킨 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (5 g, 9.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 1M HCl, 염수 및 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 실리카의 짧은 플러그를 통해 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다.

<1071> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1072> 표제 화합물을 (2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 57, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다.

<1073> 실시예 60

<1074> {(S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르

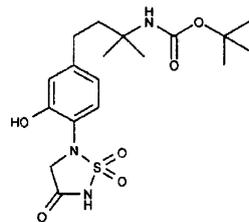


<1075>

<1076> 표제 화합물을 Boc-(S)-2-아미노-3-페닐프로판-1-올 [J. Org. Chem. 65, 5037 (2000)]로부터 실시예 57에 기재된 단계를 이용하여 제조하였다.

<1077> 실시예 61

<1078> {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-1,1-디메틸프로필}-카르바산 tert-부틸 에스테르



<1079>

<1080> A. [1-(메톡시메틸-카르바모일)-1-메틸-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1081> 염화메틸렌 (80 mL) 중 2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-프로피온산 (8.0 g, 39 mmol) 및 N,0-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (4.6 g, 47 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 (5.2 mL, 47 mmol), HOBt (6.4 g, 47 mmol) 및 EDCI (9.1 g, 47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 10% 시트르산 (2×), 포화 NaHCO₃ (2×) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1082> B. (1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1083> 에테르 (30 mL) 중 [1-(메톡시메틸-카르바모일)-1-메틸-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.6 g, 7 mmol)의 용액에 -78°C에서 리튬 알루미늄 히드라이드 (9.8 mL, 에테르 중 1.0M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하고, 40 분 동안 교반하였다. 수성 KHSO₄ (20 mL, 0.5M 용액)를 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유

기 용액을 10% 시트르산 (2×), 5% NaHCO₃ (2×) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1084> C. (1,1-디메틸알릴)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1085> THF (25 mL) 중 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드 (1.9 g, 5 mmol)의 현탁액에 -78℃에서 KHMDS (5 mmol, 11 mL, 0.5M 용액)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후에 다시 -78℃로 냉각시켰다. 여기에 THF (5 mL) 중 (1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 5 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 후에 실온으로 밤새 가온하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1086> D. ((E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-1,1-디메틸알릴)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1087> DMF (20 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (1.4 g, 3 mmol)의 용액에 (1,1-디메틸알릴)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (560 mg, 3 mmol), 트리에틸아민 (0.7 mL, 5 mmol) 및 tert-디(mu-아세테이트) 비스[o-(디-o-톨릴포스포노)벤질]디팔라듐(II) (25 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다

<1088> E. {(E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-1,1-디메틸알릴}-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1089> DMF (3 mL) 중 ((E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-1,1-디메틸알릴)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (150 mg, 0.2 mmol)의 용액에 CsF (83 mg, 0.53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 10-20% MeOH/EtOAc를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

<1090> F. {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-1,1-디메틸프로필}-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1091> 에탄올 (5 mL) 중 {(E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-1,1-디메틸알릴}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (105 mg, 0.2 mmol)의 용액을 10% Pd/C 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 이를 1 당량의 KHCO₃을 첨가하여 칼륨염으로 전환시켰다.

1H NMR (400 MHz,

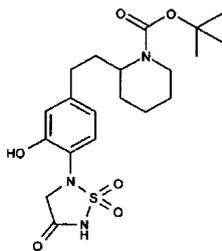
MeOD) δ ppm 1.17 (s, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 2 H)

4.20 (s, 2 H) 6.59 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.08 Hz, 1 H)

<1092> LCMS (방법 A) 체류 시간 = 1.32 분. (M-H)⁻ = 142

<1093> 실시예 62

<1094> <1095> 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1096> <1097> A. 2-비닐피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1098> 표제 화합물을 2-포르밀피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드로부터 실시예 61, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<1099> B. 2-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1100> MeCN (2 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (120 mg, 0.22 mmol)의 용액에 2-비닐피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (51 mg, 0.242 mmol), 트리에틸아민 (33 mg, 0.33 mmol), 2,2'-비스(디-t-부틸포스포노)바이페닐 (2.6 mg) 및 Pd(OAc)₂ (1.0 mg)를 첨가하였다. 용기를 질소로 플라싱하고, 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하고, 유기상을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산 (구배 5-25%)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1101> C. 2-{2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

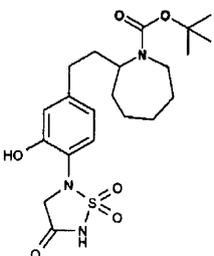
<1102> 표제 화합물을 2-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 67, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<1103> D. 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1104> 에탄올/물 (1:1) 2 mL 중 2-{2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 용액을 10% Pd/C 상에서 2시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. LC rt 1.52 (방법 A). (M-1)⁻ = 438.

<1105> 실시예 63

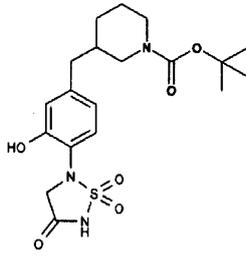
<1106> 2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1107> 표제 화합물을 아제판-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 61의 합성에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하였다.

<1109> 실시예 64

<1110> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1111>

<1112> A. 3-요오도메틸피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1113> 아세톤 (20 mL) 중 NaI (0.593 g, 3.95 mmol)의 용액에 3-브로모메틸피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 3.59 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 임의의 불용성 물질로부터 분리하고, 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 MTBE를 사용하는 실리카 겔의 패드를 통해 여과하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<1114> B. 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1115> 표제 화합물을 3-요오도메틸피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 B에 사용된 방법과 유사하게 제조하였다.

<1116> C. 3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1117> TMS-에틸기를 실시예 57, 단계 C에 대해 기재된 방법과 유사하게 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1118> D. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1119> 벤질 보호기를 실시예 57, 단계 D의 방법과 유사하게 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 424.

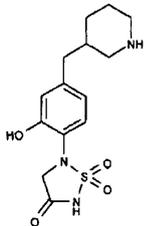
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.10 (br. s., 1 H) 1.28 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 1.39 (br. s., 1 H) 1.35 (s, 9 H) 1.58 (br. s., 1 H)
 1.54 (d, J=14.15 Hz, 2 H) 1.68 (br. s., 1 H) 2.34 (br. s., 1 H) 2.33 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 2.70 -
 2.80 (m, 1 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.49 (br. s., 1 H) 6.59 (br. s., 1 H) 7.24 (d,
 J=7.83 Hz, 1 H)

<1120>

<1121> 실시예 65

<1122> 5-(2-히드록시-4-피페리딘-3-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

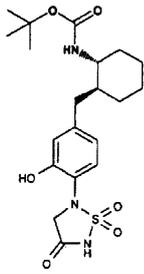


<1123>

<1124> 에테르 (1.5 mL) 중 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (24 mg, 0.052 mmol)의 현탁액에 디옥산 중 HCl (4M) 2 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 수득하였다. (M-1)⁻ = 324.

<1125> 실시예 66

<1126> {(1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실}-카르복산 tert-부틸 에스테르



<1127>

<1128>

A. ((1R*,2R*)-2-히드록시메틸시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1129>

염화메틸렌 (30 mL) 중 트랜스-2-아미노-시클로헥실메탄올 (0.99 g, 5.97 mmol) 및 트리에틸아민 (0.907 g, 8.97 mmol)의 용액에 0 내지 5°C에서 Boc-무수물 (1.3 g, 5.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 용액을 1N HCl, 5% NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

<1130>

B. ((1R*,2R*)-2-요오도메틸시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1131>

염화메틸렌 (75 mL) 중 트리페닐포스핀 (1.49 g, 5.68 mmol) 및 이미다졸 (0.388 g, 5.7 mmol)의 용액에 요오드 (1.52 g, 5.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 용액이 형성될 때까지 교반한 후에 ((1R*,2R*)-2-히드록시메틸시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.28 g, 5.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 중아황산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산 (구배 0-30%)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1132>

C. ((1R*,2S*)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1133>

표제 화합물을 ((1R*,2R*)-2-요오도메틸시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 B에 사용된 방법과 유사하게 제조하였다.

<1134>

D. {(1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1135>

TMS-에틸기를 실시예 61, 단계 E에 기재된 방법과 유사하게 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1136>

E. {(1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르

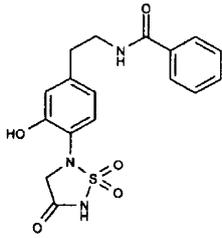
<1137>

벤질 보호기를 실시예 57, 단계 D에 사용된 방법과 유사하게 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 438. HPLC 체류 시간 = 1.20 분, 방법 A.

<1138>

실시예 67

<1139> N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤즈아미드



<1140>

<1141> A. 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 TFA 염

<1142> CH₂Cl₂ 10 mL 중 (2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.5 g, 2.67 mmol) (실시예 59, 단계 B로부터 수득함)의 용액에 TFA (4.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후에 증발시키고, 톨루엔으로 공비시켜 표제 화합물을 옐로우색 발포체로 수득하였다.

<1143> B. N-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-벤즈아미드

<1144> 염화메틸렌 (2 mL) 중 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 TFA 염 (235 mg, 0.356 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL)에 이어 벤조일 클로라이드 (56 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 1N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (7:3)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1145> C. N-(2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤즈아미드

<1146> THF 3 mL 중 N-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-벤즈아미드 (0.13 g, 0.23 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF의 0.5M 용액 0.7 mL를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 1N HCl (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 에테르/헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1147> D. N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤즈아미드

<1148> 표제 화합물을 N-(2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤즈아미드로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 374.

<1149> 실시예 68 내지 73

<1150> 하기 화합물을 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 67과 유사하게 제조하였다.

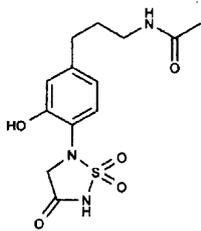
실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
68	4-플루오로-N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 392	
69	N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-아세트아미드	(M - 1) ⁺ = 312	0.28 A
70	N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]에틸)-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 326	0.41 A
71	N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-이소부티르아미드	(M - 1) ⁺ = 340	0.52 A
72	N-(2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 354	0.65 A
73	아다만탄-1-카르복실산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드	(M - 1) ⁺ = 432	

실시예	NMR
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.72 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.42 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.03 (s, 2H) 6.59 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 3 H) 7.90 (dd, J=8.84, 5.56 Hz, 2 H) 8.59 (t, J=5.68 Hz, 1 H)
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.60 - 1.70 (m, 7 H) 1.75 (d, J=2.78 Hz, 6 H) 1.95 (s, 3 H) 2.52 - 2.58 (m, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.24 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=5.68 Hz, 1 H)

<1151>

<1152> 실시예 74

<1153> N-(3-{3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐}-프로필)-아세트아미드



<1154>

<1155> A. 5-[4-(3-아미노프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐 에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 TFA 염

<1156> CH₂Cl₂ 20 mL 중 (3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로필)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (6.0 g, 10.4 mmol) (실시예 57로부터 수득함, 단계 B)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로 수득하였다.

<1157> B. N-(3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로필)-아세트아미드

<1158> 염화메틸렌 (5 mL) 중 5-[4-(3-아미노프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티

아디아졸리딘-3-온 TFA 염 (124 mg, 0.26 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.1 mg, 0.781 mmol)에 이어 아세틸 클로라이드 (21 mg, 0.267 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 1N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 10-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1159> C. N-{3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아세트아미드

<1160> 표제 화합물을 N-(3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로필)-아세트아미드로부터 실시예 61, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<1161> D. N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아세트아미드

<1162> 표제 화합물을 N-{3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아세트아미드로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. MS (M-1)⁻ = 326. HPLC 체류 시간 = 0.38 분. 방법 A.

<1163> 실시예 75 내지 79

<1164> 하기 화합물을 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 74와 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
75	4-플루오로-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 406	
76	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 340	0.33 A
77	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-이소부티르아미드	(M - 1) ⁺ = 354	0.65 A
78	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,2-디메틸-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 368	0.78 A
79	아다만탄-1-카복실산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드	(M - 1) ⁺ = 446	

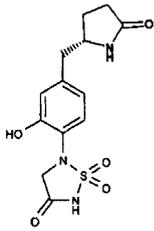
<1165>

실시예	NMR
75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.74 - 1.83 (m, J=7.39, 7.39, 7.39, 7.39 Hz, 2 H) 3.23 - 3.34 (m, 3 H) 4.04 (s, 2 H) 6.53 - 6.61 (m, 1 H) 6.69 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 3 H) 7.87 - 7.94 (m, 2 H) 8.49 (t, J=5.43 Hz, 1 H)
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.58 - 1.69 (m, 10 H) 1.75 (d, J=2.78 Hz, 6 H) 1.95 (s, 3 H) 2.41 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.04 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 7.24 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H)

<1166>

<1167> 실시예 80

<1168> 5-[2-히드록시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1169>

<1170> A. (S)-5-요오도메틸피롤리딘-2-온

<1171> CH₂Cl₂ (20 mL) 중 이미다졸 (1.48 g, 21.8 mmol)의 용액에 PPh₃ (4.55 g, 17.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, 요오드 (4.41 g, 17.4 mmol)를 2 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 후에 (S)-5-히드록시메틸피롤리딘-2-온을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (3×). 유기층을 Na₂S₂O₃의 20% 용액으로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOH/H₂O (구배 0-16%)로 용출하는 역상 실리카 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M+H)⁺ = 226.

<1172> B. 5-[2-벤질옥시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1173> 아연 분진 (0.69 g, 10.66 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 진공하에 가열하여 미량의 물을 제거하였다. 냉각시킨 후에, DMF (3 mL)를 첨가하고, 이어서 1,2-디브로모에탄 (0.061 mL, 0.708 mmol)을 첨가하였다. 용액을 거품이 일어날 때까지 가열한 후에 N₂하에 냉각시켰다. 이 용액에 TMSCl (0.135 mL, 1.06 mmol)을 첨가하였다. DMF (5 mL) 중 (S)-5-요오도메틸피롤리딘-2-온 (0.40 g, 1.78 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하고, TLC가 출발 물질이 존재하지 않음을 보여줄 때까지 교반하였다. Pd₂(dba)₃ (0.043 g, 0.047 mmol) 및 트리-*o*-톨릴 포스핀 (0.11 g, 0.365 mmol)을 첨가한 후에, DMF (10 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.645 g, 1.18 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에, 45°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 물을 첨가한 후에 황색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M+H)⁺ = 516.

<1174> C. 5-[2-벤질옥시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1175> THF 중 PS-이소시아네이트 수지 (0.500 g)의 현탁액에 TBAF (THF 중 1M, 2.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과 분리하고, TBAF 용액을 THF (20 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.660 g, 1.28 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (3×). 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOH/H₂O (10-60%)로 용출하는 역상 실리카 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 414.

<1176> D. 5-[2-히드록시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

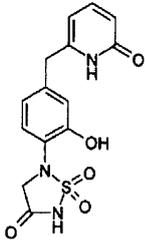
<1177> EtOH/H₂O (1:1, 10 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.017 g, 0.041 mmol)의 용액에 10% Pd/C (0.010 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 대기하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, EtOH로 세척하였다. 용매를 증발 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1178> ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.36 (d, J = 5.81 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.07 (t, J = 6.57 Hz, 2H), 1.51 (m, 3H)

<1179> HPLC 체류 시간 = 0.55 분 (방법 A). $(M-H)^- = 326$.

<1180> 실시예 81

<1181> 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1H-피리딘-2-온



<1182>

<1183> A. 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1184> 압력 용기 내의 아세트니트릴 (41 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (2.24 g, 4.1 mmol)의 용액에 트리부틸(비닐)주석 (1.43 mL, 4.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (73 mg, 0.16 mmol) 및 트리-*o*-톨릴포스핀을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에, 포화 KF (10 mL)와 15분 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 아세트니트릴로 여러 번 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 잔류물을 0-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다. $(M+NH_4)^+ = 462$.

<1185> B. 3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤즈알데히드

<1186> 1:1:1 THF/*t*-BuOH/ H_2O (60 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (1.9 g, 4.3 mmol)의 용액에 1-메틸모르폴린-N-옥시드 (551 mg, 4.74 mmol) 및 OsO_4 (*t*-BuOH 중 2.5 중량% 용액 2 mL, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후에 물 (15 mL)로 희석하고, $NaIO_4$ (4.5 g, 21.5 mmol) 및 $NaHCO_3$ (3.6 g, 43 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반한 후에 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 포화 NaCl로 세척하였다. 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 0-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. $(M+NH_4)^+ = 464$.

<1187> C. 5-(2-벤질옥시-4-히드록시메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1188> 압력 용기 내의 벤젠 (20 mL) 중 3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤즈알데히드 (1.6 g, 3.6 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (688 μ L, 4.3 mmol) 및 $(PPh_3)_2Re(O)_2I$ (63 mg, 0.072 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 반응물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조질의 트리에틸실릴 에테르를 즉시 MeOH (20 mL)에 용해시키고, TFA (대략 0.15 mL)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조질의 알콜을 용출액으로 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 회색 고체로 수득하였다. $(M+H)^+ = 466$.

<1189> D. 5-(2-벤질옥시-4-요오도메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1190> 압력 용기 내의 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 수지-결합 PPh_3 (850 mg, 2.5 mmol)의 0°C 슬러리에 이미다졸 (200 mg, 2.8 mmol) 및 요오드 (650 mg, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물에 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-히드록시메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (550 mg, 1.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 용기를 밀봉하고, 교반하면서 2시간 동안 45°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 먼 플러그를 통해 여과하여 수지를 제거하였다. 유기 용액을 포화 Na_2SO_3 및 염수로 세척한 후에 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을

백색 고체로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. (M+H)⁺ = 576.

<1191> E. 5-[2-벤질옥시-4-(6-벤질옥시피리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1192> 압력 용기에서, 진공하에 가열시킴으로써 아연 분말 (429 mg, 6.6 mmol)을 건조시킨 후에 냉각시키고, N₂하에 놓고, N,N-디메틸아세트아미드 (0.75 mL)에 슬러리화시켰다. 이 슬러리에 1,2-디브로모에탄 (0.044 mL, 0.51 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 비등점까지 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, TMSCl (65 mL, 0.51 mmol)을 첨가한 후에 30분 동안 교반하여 녹색 용액이 생성되었다. 활성화된 아연에 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (600 mg, 1.1 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 유기아연 용액을 여과하고, N₂로 탈기시킨 후에 여기에 Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0.055 mmol) 및 2-(디-t-부틸포스포노)바이페닐 (66 mg, 0.22 mmol)을 첨가하고, 이어서 N,N-디메틸아세트아미드 중 탈기된 2-벤질옥시-6-브로모피리딘 (350 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 반응물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에 셀라이트를 통해 여과하였다. 생성된 용액을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 잔류물을 0-75% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다. (M+H)⁺ = 616.

<1193> F. 5-[2-벤질옥시-4-(6-벤질옥시피리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아-3-온

<1194> DMF (3 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(6-벤질옥시피리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (213 mg, 0.35 mmol)의 용액에 CsF (265 mg, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 표제 화합물의 조질의 세습 염을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. (M+H)⁺ = 516.

<1195> G. 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1H-피리딘-2-온

<1196> 5-[2-벤질옥시-4-(6-벤질옥시피리딘-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (234 mg, 0.36 mmol)의 조질의 세습 염을 5% EtOH/H₂O에 용해시키고, 10% Pd/C 상에서 1시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 반응물을 여과하고, 동결건조시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 0.1% TFA를 함유하는 물/아세토니트릴 (구배: 0-50%)을 사용하는 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 화학량론적 KOH로 처리하고, 동결건조시켜 표제 화합물의 칼륨염을 황갈색 고체로 수득하였다.

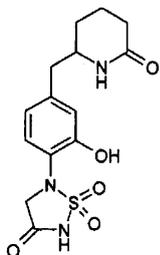
(M +

H)⁺ = 336; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.64 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 7.32 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.08, 1H), 6.14 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.68 (s, 2H).

<1197>

<1198> 실시예 82

<1199> 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-2-온

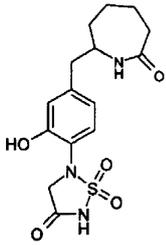


<1200>

<1201> 6-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1H-피리딘-2-온의 칼륨염 (실시예 81) (36 mg, 0.10 mmol)을 EtOH/H₂O (9:1)에 용해시키고, PtO₂ (cat) 상에서 36시간 동안 55 psi의 H₂하에 수소화시켰다. 반응물을 여과하고, 동결건조시켜 표제 화합물의 칼륨염을 백색 고체로 수득하였다. LC rt 0.6 (방법 A). (M-H)⁻ = 338.

<1202> 실시예 83

<1203> 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-아제판-2-온



<1204>

<1205> A. 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드

<1206> 벤질 브로마이드 (6.9 g, 40.3 mmol) 및 3-히드록시-4-니트로벤즈알데히드 (9.7 g, 58.0 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨 (8.9 g, 64.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수성 탄산칼륨 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. (M+1)⁺ = 258.

<1207> B. (3-벤질옥시-4-니트로페닐)-메탄올

<1208> 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (10.3 g, 0.040 mol)를 메탄올 (120 mL)에 가열하면서 용해시킨 후에 0°C로 냉각시켰다. 이 교반된 용액에, 나트륨 보로히드라이드 (1.5 g, 0.40 mol)를 5분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨/황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다. (M+NH₄)⁺ = 277.

<1209> C. 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠

<1210> 무수 THF 중 (3-벤질옥시-4-니트로페닐)-메탄올 (11.0 g, 0.042 mol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (8.7 g, 0.86 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 -20°C로 냉각시킨 후에 메탄술포닐 클로라이드 (5.8 g, 0.051 mol)를 첨가하고, 이어서 -20°C에서 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 40분에 걸쳐 무수 THF (40 mL) 중 리튬 브로마이드 (37.3 g, 0.43 mol)를 첨가한 후에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 감압하에 농축시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

<1211> D. 2-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-시클로헥사논

<1212> THF (5 mL) 중 디이소프로필아민 (0.44 mL, 3.1 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 n-부틸리튬 (헥산 중 1.6M, 1.94 mL, 3.1 mmol)을 적가하고, 용액을 20분 동안 교반하였다. 용액을 -78°C로 냉각시킨 후에, THF (2 mL) 중 시클로헥사논 (0.32 mL, 3.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후에 THF (3 mL) 중 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (1.0 g, 3.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물에 이어 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 20-33% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 액체로 수득하였다.

NMR (CDCl₃): δ 7.79-7.77 (d, J = 8.33 Hz, 1H),

7.46-7.31 (m, 5H), 6.93 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 6.81-6.79 (dd, J = 1.52 Hz, 8.34 Hz, 1H), 5.22

(s, 2H), 3.20-3.16(m, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.96-

1.90 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H).

<1213>

<1214> E. 2-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-시클로헥사논 옥심

<1215> MeOH (20 mL)/물 (4 mL) 중 2-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-시클로헥사논 (1.0 g, 2.95 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (407 mg, 5.9 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (726 mg, 8.85 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간

동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. $(M+1)^+ = 355$.

<1216> F. 7-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-아제핀-2-온

<1217> 클로로포름 (5 mL) 중 2-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-시클로헥사논 옥심 (250 mg, 0.706 mmol)의 용액에 -50°C 에서 PCl_5 (148 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -50°C 에서 2시간 동안 교반한 후에 물을 첨가하였다. 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하고, 유기상을 5% NaOH, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 50-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M+1)^+ = 355$.

<1218> G. 7-(4-아미노-3-벤질옥시벤질)-아제핀-2-온

<1219> EtOAc (20 mL) 중 7-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-아제핀-2-온 (600 mg, 1.7 mmol)의 용액에 주석 (II) 클로라이드 디히드레이트를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M+1)^+ = 325$.

<1220> H. [2-벤질옥시-4-(7-옥소-아제핀-2-일메틸)-페닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르

<1221> DMF (10 mL) 중 7-(4-아미노-3-벤질옥시벤질)-아제핀-2-온 (600 mg, 1.7 mmol) 및 탄산칼륨 (345 mg, 2.5 mmol)의 혼합물에 메틸 브로모아세테이트 (383 mg, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 4시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 이를 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 물 (3×), 염수 (1×)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1222> I. 메틸 N-(t-부톡시카르보닐술폰모일)-N-[2-벤질옥시-4-아제핀-1-일메틸]-페닐]-글리시네이트

<1223> CH_2Cl_2 (8 mL) 중 클로로술폰일 이소시아네이트 (315 mg, 2.22 mmol)의 냉각 용액에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 t-부탄올 (165 mg, 2.22 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온에서 45분 동안 교반하고, 다시 냉각시킨 후에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 [2-벤질옥시-4-(7-옥소-아제핀-2-일메틸)-페닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르 (600 mg, 1.48 mmol) 및 트리에틸아민 (252 mg, 2.52 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류 오일을 용출액으로 EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1224> J. 메틸 N-(술폰모일)-N-[2-벤질옥시-4-아제핀-1-일메틸]-페닐]-글리시네이트

<1225> TFA/ CH_2Cl_2 (1:1) 3 mL 중 메틸 N-(t-부톡시카르보닐술폰모일)-N-[2-벤질옥시-4-아제핀-1-일메틸]-페닐]-글리시네이트 (200 mg, 0.35 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 염화메틸렌을 잔류물에 첨가하고, 용액을 포화 NaHCO_3 , 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M+1)^+ = 476$.

<1226> K. 7-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-아제핀-2-온

<1227> THF (3 mL) 중 메틸 N-(술폰모일)-N-[2-벤질옥시-4-아제핀-1-일메틸]-페닐]-글리시네이트 (170 mg, 0.35 mmol)의 용액에 THF 중 칼륨 t-부톡사이드 (1.0M, 0.52 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물의 칼륨염을 얻은 황색 고체로 수득하였다. $(M-1)^- = 442$. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1228> L. 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-아제핀-2-온

<1229> EtOH/물 (1:1) 6 mL 중 7-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-아제핀-2-온 칼륨염의 용액을 10% Pd/C 상에서 2시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제한 후에 동결건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d6): δ 7.85-7.83 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.34-7.32 (dd, J = 1.77 Hz, 8.09 Hz, 1 H), 6.49-6.50 (d, J = 3.53 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 3H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 3H), 2.08-1.75 (m, 3H). (M - 1)⁻ = 352.

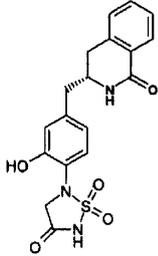
<1230>

<1231>

실시예 84

<1232>

(R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온



<1233>

<1234>

A. (S)-3-요오도메틸-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온

<1235>

표제 화합물을 (S)-3-히드록시메틸-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (J. Med. Chem. 42, 4351 (1999))으로부터 실시예 66, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1236>

B. (R)-3-(3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질)-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온

<1237>

표제 화합물을 (S)-3-요오도메틸-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 B에 사용된 방법과 유사하게 제조하였다.

<1238>

C. (R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온

<1239>

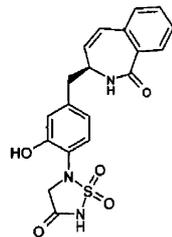
TMS-에틸 및 벤질 보호기를 (R)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온으로부터 실시예 57, 단계 C 및 D에 사용된 방법과 유사하게 제거하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 386. HPLC 체류 시간 = 0.77 분 (방법 A).

<1240>

실시예 85

<1241>

(S)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로-벤조[c]아제핀-1-온



<1242>

<1243>

A. 2-브로모메틸벤조산 에틸 에스테르

<1244>

CCl₄ (100 mL) 중 2-메틸벤조산 에틸 에스테르 (16.4 g, 99.87 mmol)의 용액에 N-브로모모숙신이미드 (17.8 g, 100 mmol) 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (3.28 g, 19.97 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 고체를 여과 분리하고, 여액을 농축시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻은 황색 오일로 수득하였다.

<1245>

B. (2-에톡시카르보닐벤질)-트리페닐포스포늄 브로마이드

<1246>

톨루엔 중 2-브로모메틸벤조산 에틸 에스테르 (25 g, 102.8 mmol) 및 트리페닐포스핀 (32.4 g, 123.5 mmol)의

혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다. (M+1)⁺ = 243, 245.

<1247> C. (R)-4-[2-(2-에톡시카르보닐페닐)-비닐]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1248> 톨루엔 (100 mL) 중 (2-에톡시카르보닐벤질)-트리페닐포스포늄 브로마이드 (9.0 g, 17.77 mmol)의 현탁액에 갈륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 0.5M, 40 mL)를 첨가한 후에 (S)-4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.4 g, 14.83 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 얼음/물을 첨가하고, 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (M+1)⁺ = 376.

<1249> D. 2-((R)-3-아미노-4-히드록시-부트-1-에닐)-벤조산 에틸 에스테르

<1250> 메탄올 (50 mL) 중 (R)-4-[2-(2-에톡시카르보닐페닐)-비닐]-2,2-디메틸-옥사졸리딘-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.3 g, 8.79 mmol)의 용액에 진한 HCl (4 mL)을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc 및 2N NaOH (NaCl에 의해 포화됨)를 첨가하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 함께 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. (M+1)⁺ = 236.

<1251> E. (R)-3-히드록시메틸-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온

<1252> 1:1 톨루엔/아세트니트릴 (4 mL) 중 2-((R)-3-아미노-4-히드록시-부트-1-에닐)-벤조산 에틸 에스테르 (1.8 g, 7.65 mmol)의 용액에 DBU (1 mL, 6.45 mmol)를 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 백색 침전물을 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. (M+1)⁺ = 190.

<1253> F. (R)-3-요오도메틸-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온

<1254> 표제 화합물을 (R)-3-히드록시메틸-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온으로부터 실시예 66, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1255> G. (S)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온

<1256> 표제 화합물을 (R)-3-요오도메틸-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 B에 사용된 방법과 유사하게 제조하였다.

<1257> H. (S)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온

<1258> (S)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온의 TMS-에틸기를 실시예 61, 단계 E에 대해 기재된 방법과 유사하게 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1259> I. (S)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온

<1260> 염화메틸렌 (2 mL) 중 (S)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온의 용액에 -10℃에서 BBr₃ 0.3 mL를 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하고, 물로 토크하였다. 수성상을 분리하고, 동결건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.61 (br s, 1H),

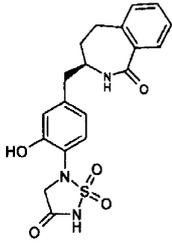
8.30 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.07 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.71 (m, 3H), 6.17 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.77 (m, 1H).

<1261>

<1262> 실시예 86

<1263> (R)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-

1-온



<1264>

<1265>

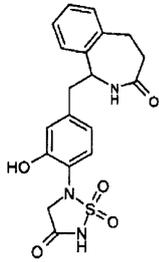
표제 화합물을 (S)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-2,3-디히드로벤조[c]아제핀-1-온으로부터 실시예 44, 단계 B에 사용된 방법과 유사하게 제조하였다. 역상 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 400.

<1266>

실시예 87

<1267>

1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온



<1268>

<1269>

A. 1-[1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-일리덴]-피롤리디늄 브로마이드

<1270>

CH₃CN 20 mL 중 1-(3,4-디히드로나프탈렌-2-일)-피롤리딘 (Syn. Comm. 33, 2215 (2003)) (450 mg, 2.26 mmol) 및 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (실시예 83, 단계 C) (730 mg, 2.26 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 적색 고체로 수득하였다.

<1271>

B. 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온

<1272>

H₂O 10 mL, CHCl₃ 1 mL 및 CH₃COOH 2 mL의 혼합 용매 중 1-[1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-일리덴]-피롤리디늄 브로마이드 (700 mg, 1.59 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 CH₂Cl₂로 희석하고, 유기층을 물, 염수로 잘 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 33-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 액체로 수득하였다.

NMR(CDCl₃): 7.70-7.68 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.96-6.94 (dd, J = 6.31 Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.75-3.72 (t, J = 6.07 Hz, 1H), 3.34-3.29 (q, J = 6.82 Hz, 1H), 3.19-3.14 (q, J = 5.30 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 3H). (M - 1)⁻ = 386.

<1273>

<1274>

C. 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 옥심

<1275>

EtOH/H₂O (2:1) 6 mL 중 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 (600 mg, 1.55 mmol), 히드록실아민 히드록로라이드 (160 mg, 2.32 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (254 mg, 3.10 mmol)의 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 액체로 수득하였다. (M+1)⁺ = 403.

<1276>

D. 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온

<1277> CHCl₃ 10 mL 중 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 옥심 (600 mg, 1.49 mmol)의 용액을 -50℃로 냉각시켰다. PCl₅ (310 mg, 1.49 mmol)를 10분에 걸쳐 나누어 첨가하여 온도를 -30℃ 미만으로 유지시켰다. 현탁액을 용액이 될 때까지 교반한 후에 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 용액을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 물, 5% NaOH 및 염수로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 14-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR(CDCl₃): 7.85-

7.83 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.09-7.07 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 6.88-6.86 (dd, J = 1.52 Hz, 8.34 Hz, 2H), 5.80-5.79 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.22-5.14 (q, J = 12.12, 2H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.37-3.32 (q, J = 5.56 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H). (M - 1)⁻ = 401.

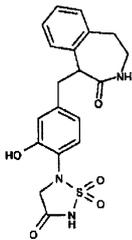
<1278>

<1279> E. 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온

<1280> 표제 화합물을 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1,2,4,5-테트라히드로벤조[c]아제핀-3-온으로부터 실시예 83, 단계 G 내지 L과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 400. HPLC 체류 시간: 0.88 분 (방법 A).

<1281> 실시예 88

<1282> 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,3,4,5-테트라히드로벤조[d]아제핀-2-온



<1283>

<1284> A. 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[d]아제핀-2-온

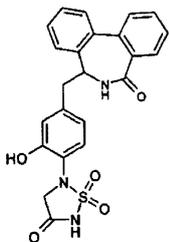
<1285> 표제 화합물을 실시예 87, 단계 D에서 단리하였다.

<1286> B. 1-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-1,3,4,5-테트라히드로벤조[d]아제핀-2-온

<1287> 표제 화합물을 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[d]아제핀-2-온으로부터 실시예 83, 단계 G 내지 L과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 400. HPLC 체류 시간: 0.82 분 (방법 A).

<1288> 실시예 89

<1289> 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온



<1290>

<1291> A. 브로모-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르

<1292> CCl₄ (300 mL) 중 (2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르 (14.5 g, 52.5 mmol), NBS (18.7 g, 105 mmol) 및 AIBN (1.72 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 여과

하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

- <1293> B. 아지도-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르
- <1294> DMF (100 mL) 중 NaN_3 (10.6 g, 163 mmol)의 현탁액에 브로모-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르 (19.3 g, 54.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 염수를 첨가하고, 혼합물을 에테르 (10×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <1295> C. 아미노-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르
- <1296> THF (100 mL) 중 아지도-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르의 용액에 트리페닐포스핀 (28.5 g, 109 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 물 (4 mL)을 첨가하고, 환류 온도로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 에테르 (50 mL)를 첨가한 후에 2N HCl을 산성이 될 때까지 첨가하였다. 수성상을 염화메틸렌으로 세척한 후에 농축시키고, NaOH/얼음으로 pH가 12가 될 때까지 염기화시켰다. 혼합물을 염화메틸렌 (3×200 mL)으로 추출하고, 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1297> D. (2-요오도벤조일아미노)-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르
- <1298> THF (90 mL) 중 2-요오도벤조산 (6.4 g, 25.8 mmol)의 용액에 HOBT (3.5 g, 25.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, EDCI (4.93 g, 25.8 mmol)에 이어 트리에틸아민 (4.9 mL, 34.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후에 아미노-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르 (5.0 g, 17.2 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-60% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1299> E. 7-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-5-카르복실산 메틸 에스테르
- <1300> DMF (300 mL) 중 (2-요오도벤조일아미노)-(2-요오도페닐)-아세트산 메틸 에스테르 (3.4 g, 6.53 mmol)의 용액에 아르곤하에서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (269 mg, 0.33 mmol) 및 KOAc (1.28 g, 13.06 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 를 첨가하고, 모든 출발 물질이 소비될 때까지 계속 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-50% 구배의 MeOH/염화메틸렌을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.
- <1301> F. 7-히드록시메틸-6,7-디히드로디벤조[c,e]아제핀-5-온
- <1302> MeOH (5 mL) 중 7-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-5-카르복실산 메틸 에스테르 (120 mg, 0.45 mmol)의 용액에 0°C에서 LiBH_4 (20 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 추가의 LiBH_4 를 출발 물질이 소비될 때까지 첨가하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <1303> G. 메탄술폰산 7-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-5-일메틸 에스테르
- <1304> 피리딘 (2 mL) 중 7-히드록시메틸-6,7-디히드로디벤조[c,e]아제핀-5-온의 용액에 0°C에서 MsCl을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 후에 얼음/물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <1305> H. 7-요오도메틸-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온
- <1306> 아세톤 (5 mL) 중 메탄술폰산 7-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[c,e]아제핀-5-일메틸 에스테르의 용액에 NaI를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc를 첨가하였다. 용액을 중아황산나트륨 용액, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여

표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

<1307> I. 7-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온

<1308> 표제 화합물을 7-요오도페닐-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 B에 사용된 방법과 유사하게 제조하였다.

<1309> J. 7-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온

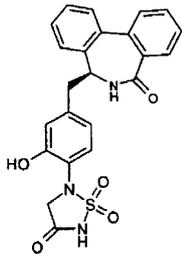
<1310> 표제 화합물을 7-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온으로부터 실시예 61, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<1311> K. 7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온

<1312> 표제 화합물을 7-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온으로부터 실시예 44, 단계 B와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 448. HPLC 체류 시간 = 1.02 분 (방법 A).

<1313> 실시예 90

<1314> (S)-7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온



<1315>

<1316> A. N-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-1-(2-요오도페닐)-에틸]-2-요오도벤즈아미드

<1317> THF (90 mL) 중 2-요오도벤조산 (0.66 g, 2.65 mmol)의 용액에 HOBT (0.71 g, 5.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후에, EDCI (1.0 g, 5.3 mmol)에 이어 트리에틸아민 (1.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후에 (R)-2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-1-(2-요오도페닐)-에틸아민 (Org. Lett. 6, 513 (2004)) (1.0 g, 2.65 mmol)을 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-60% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

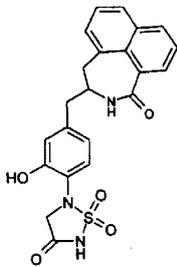
<1318> B. (R)-7-(tert-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-6,7-디히드로디벤조[c,e]아제핀-5-온

<1319> N-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-1-(2-요오도페닐)-에틸]-2-요오도벤즈아미드 (60 mg, 0.159 mmol), 히드로퀴논 (6 mg, 0.054 mmol) 및 Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 DMF (0.5 mL) 중 Pd(OAc)₂ (1 mg, 0.0044 mmol) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (2 mg, 0.0065 mmol)의 미리 균질하게 교반된 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 100°C에서 5시간 동안 N₂하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2N HCl로 켄칭하고, H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 1N NaOH, H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (M+1)⁺ = 354.

<1320> C. (R)-7-히드록시메틸-6,7-디히드로디벤조[c,e]아제핀-5-온

<1321> 표제 화합물을 (R)-7-(tert-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-6,7-디히드로디벤조[c,e]아제핀-5-온으로부터 실시예 61, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

- <1322> D. (S)-7-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-6,7-디히드로-디벤조[c,e]아제핀-5-온
- <1323> 표제 화합물을 (R)-7-히드록시메틸-6,7-디히드로디벤조[c,e]아제핀-5-온으로부터 실시예 89, 단계 G 내지 K와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 448. HPLC 체류 시간 = 0.96 분 (방법 A)
- <1324> 실시예 91
- <1325> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-나프토[1,8-cd]아제핀-1-온



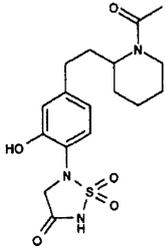
- <1326>
- <1327> A. 8-포르밀나프탈렌-1-카르복실산 메틸 에스테르
- <1328> DMF (30 mL) 중 1,8-나프탈데히드산 (4.0 g, 20 mmol)의 용액에 칼륨 t-부톡시드 (24 mL, THF 중 1M 용액, 24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 요오도메탄 (3.41 g, 24 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl로 중화시켰다. 혼합물을 염수 (3×)로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1329> B. 니트로-(3-옥소-1H,3H-벤조[de]이소크로멘-1-일)-아세트산 메틸 에스테르
- <1330> EtOH (20 mL) 중 8-포르밀나프탈렌-1-카르복실산 메틸 에스테르 (2.5 g, 11.68 mmol)의 용액에 피페리딘 8 방울에 이어 니트로아세트산 메틸 에스테르 (2.78 g, 23.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트에 이어 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1331> C. 1-옥소-1,2-디히드로나프토[1,8-cd]아제핀-3-카르복실산 메틸 에스테르
- <1332> EtOH (12 mL) 중 니트로-p-옥소-1H,3H-벤조[de]이소크로멘-1-일)-아세트산 메틸 에스테르 (1.05 g, 3.33 mmol)의 용액에 아세트산 (4 mL)에 이어 Fe (560 mg, 10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 임의의 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 물로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1333> D. 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프토[1,8-cd]아제핀-3-카르복실산 메틸 에스테르
- <1334> EtOAc (5 mL) 중 1-옥소-1,2-디히드로나프토[1,8-cd]아제핀-3-카르복실산 메틸 에스테르 (129 mg, 0.5 mmol)의 용액을 10% Pd/C (35 mg) 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1335> E. 3-히드록시메틸-3,4-디히드로-2H-나프토[1,8-cd]아제핀-1-온
- <1336> MeOH (5 mL) 중 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프토[1,8-cd]아제핀-3-카르복실산 메틸 에스테르 (70 mg, 0.28 mmol)의 용액에 LiBH₄ (18.3 mg, 0.83 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트에 이어 얼음 및 1N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 염수에 이어 물로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1337> F. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-3,4-디히드로-2H-나프토[1,8-cd]아제핀-1-온

<1338> 표제 화합물을 3-히드록시메틸-3,4-디히드로-2H-나프토[1,8-cd]아제핀-1-온으로부터 실시예 89, 단계 G 내지 K와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 436. HPLC 체류 시간 = 0.98 분 (방법 A).

<1339> 실시예 92

<1340> 5-{4-[2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1341>

<1342> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-피페리딘-2-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1343> TFA/염화메틸렌 (3:8) 중 2-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 62, 단계 B) (240 mg, 0.353 mmol)의 용액을 실온에서 75분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1344> B. 5-{4-[(E)-2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐-에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1345> 염화메틸렌 (4 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-피페리딘-2-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (101 mg, 0.192 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.134 mL, 0.956 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 아세틸 클로라이드 (0.0163 mL, 0.23 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1346> C. 5-{4-[(E)-2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

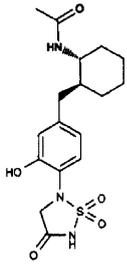
<1347> 표제 화합물을 5-{4-[(E)-2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐-에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 61, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<1348> D. 5-{4-[2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1349> 표제 화합물을 5-{4-[(E)-2-(1-아세틸피페리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 61, 단계 F와 유사하게 제조하였다. LC 체류 시간 0.99 (방법 A). (M-1)⁻ = 380.

<1350> 실시예 93

<1351> N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아세트아미드



<1352>

<1353> A. 5-[4-((1S*,2R*)-2-아미노시클로헥실메틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1354> TFA/염화메틸렌 (1:1) 2 mL 중 ((1R*,2S*)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-시클로헥실)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (실시예 66, 단계 C) (150 mg, 0.238 mmol)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1355> B.

N-((1R*,2S*)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-시클로헥실)-아세트아미드

<1356> 염화메틸렌 (5 mL) 중 5-[4-((1S*,2R*)-2-아미노시클로헥실메틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 용액에 디이소프로필에틸아민 (93 mg, 0.72 mmol)에 이어 아세틸 클로라이드 (36 mg, 0.458 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 25-75% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1357> C. N-((1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아세트아미드

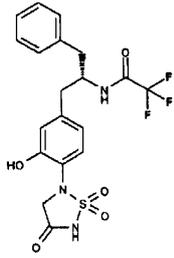
<1358> DMF (3 mL) 중 N-((1R*,2S*)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-시클로헥실)-아세트아미드 (76 mg, 0.133 mmol)의 용액에 CsF (81 mg, 0.533 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1359> D. N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아세트아미드

<1360> 표제 화합물을 N-((1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아세트아미드로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 380. HPLC 체류 시간 = 0.73 분, 방법 A

<1361> 실시예 94

<1362> N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드



<1363>

<1364>

A. 5-[4-((S)-2-아미노-3-페닐프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1365>

염화메틸렌 (5 mL) 중 ((S)-1-벤질-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (실시에 60으로부터의 중간체) (510 mg, 0.78 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 이 물질을 다음 반응에 직접 사용하였다.

<1366>

B. N-((S)-1-벤질-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

<1367>

염화메틸렌 (5 mL) 중 5-[4-((S)-2-아미노-3-페닐프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (잔류 TFA 함유)의 용액에 0°C에서 트리에틸아민 (0.2 mL)에 이어 벤조일 클로라이드 (0.17 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산 (1:3)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1368>

C. N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

<1369>

표제 화합물을 N-((S)-1-벤질-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드로부터 실시에 39, 단계 E 및 F와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.8 (s, 3

H) 2.9 (s, 1 H) 4.0 (s, 2 H) 4.1 (s, 1 H) 6.6 (s, 1 H) 6.7 (s, 1 H) 7.2 (s, 3 H) 7.3 (s, 3 H) 9.0 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H),

<1370>

<1371>

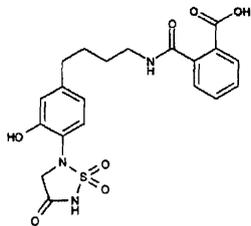
LCMS (방법 09) 체류 시간 = 1.18 분.

<1372>

실시에 95

<1373>

N-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-프탈람산



<1374>

<1375>

A. 2-((E)-4-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-부트-3-에닐)-이소인돌-1,3-디온

<1376>

압력 튜브 내의 MeCN (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.184 mmol)의 용액에 2-부트-3-에닐이소인돌-1,3-디온 (41 mg, 0.202 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg) 및 트리에틸아민 (186 mg, 1.84 mmol)을 첨가한 후에, 혼합물을 100°C에서 10시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 20-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마

토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M+NH_4)^+ = 635$.

<1377> B. 2-((E)-4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부트-3-에닐)-이소인돌-1,3-디온

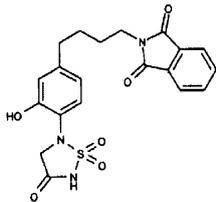
<1378> 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1.0M, 1.5 mL)를 THF (1.5 mL) 중 PS-이소시아네이트 수지 (0.4 g)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과 분리하고, 여액을 THF (1 mL) 중 2-((E)-4-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-부트-3-에닐)-이소인돌-1,3-디온 (90 mg, 0.146 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 65°C에서 1시간 동안 및 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기층을 2N HCl (3×) 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M-1)^- = 516$.

<1379> C. N-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-프탈람산

<1380> EtOH/HOAc (4:2) 6 mL 중 2-((E)-4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부트-3-에닐)-이소인돌-1,3-디온 (70 mg, 0.135 mmol)의 용액을 10% Pd/C (70 mg) 상에서 18시간 동안 50 psi에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류 황색 발포체를 EtOAc로 분쇄하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다. $(M-1)^- = 446$.

<1381> 실시예 96

<1382> 2-((E)-4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸)-이소인돌-1,3-디온

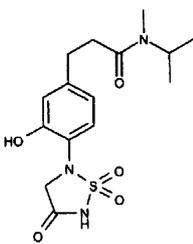


<1383>

<1384> 표제 화합물을 실시예 95의 제조 과정 동안 단리하였다.

<1385> 실시예 97

<1386> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드



<1387>

<1388> A. (E)-3-((E)-4-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-아크릴산 tert-부틸 에스테르

<1389> 아세트니트릴 5 mL 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (544 mg, 1 mmol), t-부틸 아크릴레이트 (154 mg, 1.2 mmol) 및 트리에틸아민 (1.01 g, 10 mmol)의 용액에 Pd(OAc)₂ (10 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류 오일을 염화메틸렌을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 용출하였다.

<1390> B. 3-((E)-4-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-아크릴산 tert-부틸 에스테르

<1391> (E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-아크릴산 tert-부틸 에스테르 (485 mg, 0.89 mmol) 및 탄소상 5% 백금 (50 mg)의 혼합물을 수소 대기하에 5시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1392> C. 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산

<1393> TFA/염화메틸렌 (1:1) 6 mL 중 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (420 mg, 0.77 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 염화메틸렌을 첨가하고, 제거하여 (4×) 표제 화합물을 오일로 수득하였다. (M-1)⁻ = 489,

<1394> D. 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드

<1395> DMF (1 mL) 중 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 (0.10 g, 0.2 mmol), EDCI (0.38 g, 0.20 mmol) 및 HOAt (0.027 g, 0.20 mmol)의 용액에 N-이소프로필-N-메틸아민 (0.15 g, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 물 (3×) 및 포화 NaCl (1×)로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1396> E. 3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드

<1397> THF (2 mL) 중 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드 (0.114 g, 0.2 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF (0.84 mL)의 0.5M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 후에 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 1N HCl 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기상을 1N HCl 및 포화 NaCl로 세척하였다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1398> F. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드

<1399> EtOAc (25 mL) 중 3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-N-메틸프로피온아미드 (0.06 g) 및 10% Pd/C (0.03 g)의 혼합물을 1 atm에서 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류 고무를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 회색 고체로 수득하였다.

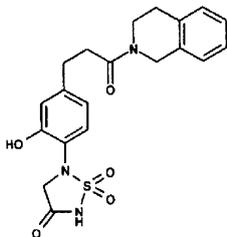
¹H NMR (DMSO-d₆) 7.21 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66

(d, J = 8.08 Hz, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 0.65H), 4.23 (s, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 0.35H), 2.72 (s, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 4H), 2.64 (s, 1H), 1.07 (d, J = 6.57 Hz, 2.5H), 0.99 (d, J = 6.57 Hz, 3.5H); (M - 1)⁻ = 354.

<1400>

<1401> 실시예 98

<1402> 5-{4-[3-(3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-3-옥소프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

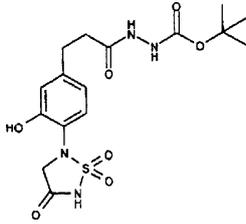


<1403>

<1404> 표제 화합물을 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 및 테트라히드로이소퀴놀린으로부터 실시예 97, 단계 D, E 및 F와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 414.

<1405> 실시예 99

<1406> N'-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐}-히드라진카르복실산 tert-부틸 에스테르

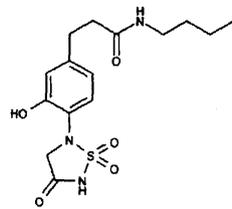


<1407>

<1408> 표제 화합물을 3-(3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐)-프로피온산 및 t-부틸 카르바제이트로부터 실시예 97, 단계 D, E 및 F와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 413. HPLC 체류 시간 = 0.74 분 (방법 A).

<1409> 실시예 100

<1410> N-부틸-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드



<1411>

<1412> A. (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 tert-부틸 에스테르

<1413> 압력 용기 내의 아세트니트릴 (15 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (2.0 g, 4.49 mmol), Pd(OAc)₂ (100 mg) 및 아크릴산 t-부틸 에스테르 (0.78 mL, 5.8 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (3.13, 22.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 아세트니트릴로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1414> B. (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산

<1415> THF (14 mL)/MeOH (7 mL) 중 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 tert-부틸 에스테르 (2.2 g, 5.18 mmol)의 용액에 6N NaOH 용액 3.5 mL (20.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 적색빛 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 387.

<1416> C. (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-부틸-아크릴아미드

<1417> THF (4 mL) 중 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 (10 mg, 0.25 mmol)의 용액에 HOBt (68 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, EDCI (96 mg, 0.5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.104 mL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반한 후에 THF 2 mL 중 n-부틸아민의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 442.

<1418> D. N-부틸-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드

<1419> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-부틸-아크릴아미드로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 354. HPLC 체류 시간: 0.76 분 (방법 A).

<1420> 실시예 101 내지 107

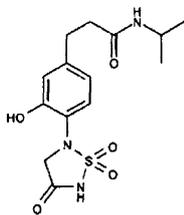
<1421> 하기 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 적절한 아민을 사용하여 실시예 100, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
101	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 368	
102	N-헥실-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 382	1.19 A
103	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페닐부틸)-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 430	1.08 A
104	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(5-페닐펜틸)-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 444	1.16 A
105	N-(2-히드록시페닐)-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 390	0.62 A
106	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-페닐프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 374	0.68 A
107	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-o-톨릴-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 388	0.63 A

<1422>

<1423> 실시예 108

<1424> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-프로피온아미드



<1425>

<1426> A. (E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-N-이소프로필아크릴아미드

<1427> 압력 용기 내의 MeCN (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (240 mg, 0.44 mmol), N-이소프로필아크릴아미드 (60 mg, 0.53 mmol) 및 트리에틸아민 (445 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 Pd(OAc)₂ (5 mg)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 8시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (85:15)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

<1428> B. (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필아크릴아미드

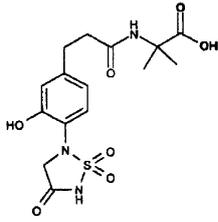
<1429> 표제 화합물을 (E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-N-이소프로필아크릴아미드로부터 실시예 97, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<1430> C. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필-프로피온아미드

<1431> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-이소프로필아크릴아미드로부터 실시예 95, 단계 C와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁺ = 340.

<1432> 실시예 109

<1433> 2-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-2-메틸프로피온산



<1434>

<1435> A. 5-(2-벤질옥시-4-[(E)-2-(4,4-디메틸-5-옥소-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-비닐]-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1436> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 4,4-디메틸-2-비닐-4H-옥사졸-5-온을 사용하여 실시예 108, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1437> B. 2-[(E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴로일아미노]-2-메틸 프로피온산

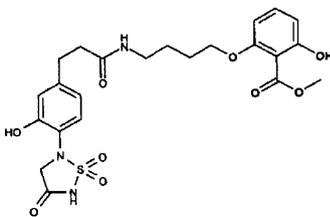
<1438> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-[(E)-2-(4,4-디메틸-5-옥소-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-비닐]-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 97, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<1439> C. 2-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-2-메틸프로피온산

<1440> EtOAc (4 mL) 중 2-[(E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴로일아미노]-2-메틸프로피온산 (40 mg)의 용액을 20 mg의 10% Pd/C 상에서 24시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 384. HPLC 체류 시간 = 0.71 분 (방법 A).

<1441> 실시예 110

<1442> 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산 메틸 에스테르



<1443>

<1444> A. 2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르 (J. Med. Chem. 46, 3437 (2003))

<1445> THF 60 mL 중 메틸 2,6-디히드록시벤조에이트 (1.0 g, 5.95 mmol) 및 4-(BoC-아미노)-1-부탄올 (1.1 mL, 5.95 mmol)의 용액에 PPh₃ (1.7 g, 6.5 mmol) 및 DEAD (2.97 mL, 6.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헥산/EtOAc (5:1-2:1)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로 수득하였다.

¹H

NMR(CDCl₃) δ 11.42 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.57(d, J = 8.34 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.99 (t, J= 6.06 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); (M - 1)⁻ = 338.

<1446>

<1447> B. 2-벤질옥시-6-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-벤조산 메틸 에스테르

<1448> DMF (20 mL) 중 2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르 (1.5 g, 4.4 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (0.56 mL, 4.6 mmol) 및 K₂CO₃ (1.8 g, 13.0 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서

3시간 동안 교반한 후에 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헥산/EtOAc (5:1-1:1)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로 수득하였다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.38-7.19 (m, 6H), 6.57-6.51 (dd, J = 8.34, 12.63 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.00(t, J = 6.06 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

<1449>

<1450>

C. 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르

<1451>

염화메틸렌/TFA (2:1) 30 mL 중 2-벤질옥시-6-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-벤조산 메틸 에스테르 (1.6 g, 3.7 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌에 다시 용해시키고, 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 무색 액체로 수득하였다. (M+1)⁺ = 330.

<1452>

D. 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르

<1453>

표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 100 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. 백색 고체: mp = 85-90°C.

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.79 (t, J = 5.31 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.08 Hz), 7.14 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.77 Hz), 6.63 (dd, J = 1.77, 8.09 Hz), 6.47 (q, J = 6.07 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.07 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.05 (q, J = 6.57 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 8.09 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); (M - 1)⁻ = 520.

<1454>

<1455>

실시예 111 내지 122

<1456>

하기 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 적절한 4-페녹시부틸아민 유도체를 사용하여 실시예 110에 개략된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 실시예 112의 경우, 실시예 111의 메틸 에스테르를 수소화 이전에 염기 가수분해에 의해 산으로 전환시켰다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
111	2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산 메틸 에스테르	(M - 1) ⁺ = 504	0.96 A
112	2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산	(M - 1) ⁺ = 490	0.55 A
113	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페녹시부틸)-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 446	1.05 A
114	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(2-트리플루오로메틸페녹시)-부틸]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 514	1.35 A
115	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 524	1.02 A
116	3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-[4-(3-메톡시페녹시)-부틸]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 476	1.07 A
117	N-[4-(2,3-디메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 506	1.03 A
118	N-[4-(3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 462	0.70 A
119	N-[4-(2-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 462	1.01 A
120	N-[4-(3-히드록시-2-메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 492	0.61 A
<1457>			
121	N-[4-(3-히드록시-2-메틸페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 476	0.96 A
122	N-[4-(2-아세틸-3-메톡시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드	(M - 1) ⁺ = 518	1.01 A

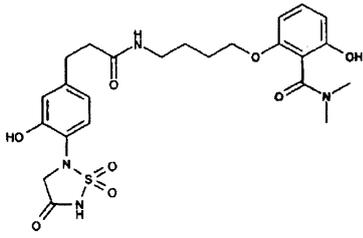
<1458>

<1459>

실시예 123

<1460>

2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드



<1461>

<1462>

<1463>

A. (4-요오도부틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르

염화메틸렌 (150 mL) 중 PPh₃-수지 (16.4 g, 21.1 mmol)의 현탁액에 0°C에서 요오드 (5.4 g, 21.2 mmol) 및 이 미다졸 (1.66 g, 24.4 mmol)을 첨가한 후에 0°C에서 45분 동안 계속 교반하였다. 여기에 (4-히드록시부틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 10.6 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 2시간 동안 환류시켰다. 현탁액을 여과 하고, 유기층을 포화 중아황산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 얻은 황색 액체로 수득하였다.

<1464>

<1465>

<1466>

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.51 (s, 1H), 3.21-3.17 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 3.16-3.11 (q, J = 6.82 Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

B. 2,6-디메톡시-N,N-디메틸벤즈아미드

디메틸아민 (THF 중 2M, 3 mL) 및 THF (2 mL)의 교반된 용액에 THF (2 mL) 중 2,6-디메톡시벤조일 클로라이드 (200.6 mg, 1 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후에, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 현탁액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1467>

<1468>

<1469>

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.22 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.56-6.53 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

C. 2,6-디히드록시-N,N-디메틸벤즈아미드

염화메틸렌 (2.5 mL) 중 2,6-디메톡시-N,N-디메틸벤즈아미드 (100 mg, 0.48 mmol)의 용액에 BBr₃ (염화메틸렌 중 1.0M, 1.4 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 현탁액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1470>

<1471>

<1472>

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 2H), 6.93-6.89 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.29-6.27 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

D. 4-(3-벤질옥시-2-디메틸카르바모일페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

DMF (10 mL) 중 2,6-디히드록시-N,N-디메틸벤즈아미드 (150 mg, 0.83 mmol)의 교반된 용액에 (4-요오도부틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (248 mg, 0.83 mmol) 및 K₂CO₃ (344 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 벤질 브로마이드 (0.10 mL, 0.83 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 3시간 더 교반하였다. 현탁액을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헥산/EtOAc (5:1-1:1)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻은 황색 액체로 수득하였다.

<1473>

<1474>

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 7.19-7.15 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.57-6.55 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 6.54-6.52 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 5.11-5.09 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.01-3.98 (t, J = 6.07 Hz, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

E. 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시-N,N-디메틸벤즈아미드

<1475> 표제 화합물을 4-(3-벤질옥시-2-디메틸카르바모일페녹시)-부틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<1476> F. 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드

<1477> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시-N,N-디메틸벤즈아미드를 사용하여 실시예 100 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.78

(s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.83-7.80 (t, J = 5.55 Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.09-7.05 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 6.66-6.63 (dd, J = 1.77, 8.09 Hz, 1H), 6.46-6.44 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73-2.69 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.33-2.29 (t, J = 8.34 Hz, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H); (M - 1)⁺ = 533.

<1478>

<1479> 실시예 124 내지 125

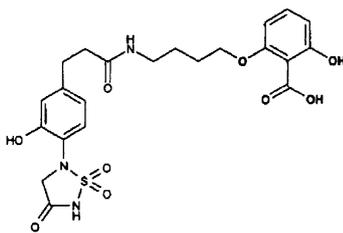
<1480> 하기 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 적절한 2-(4-아미노부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드 유도체를 사용하여 실시예 123, 단계 F와 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
124	2-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6,N,N-트리메틸벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 531	0.92 A
125	2-플루오로-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-N,N-디메틸벤즈아미드	(M - 1) ⁺ = 535	0.91 A

<1481>

<1482> 실시예 126

<1483> 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산



<1484>

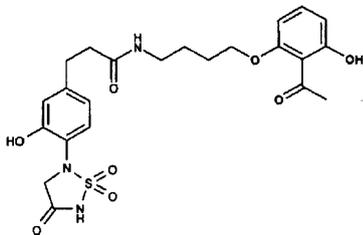
<1485> A. 2,6-디히드록시벤조산 벤질 에스테르

<1486> 에탄올 (8 mL) 중 2,6-디히드록시벤조산 (500 mg, 3.24 mmol)의 용액에 NaOH (130 mg, 3.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 나트륨 염을 DMF (10 mL)에 용해시킨 후에 벤질 브로마이드 (0.39 mL, 3.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (10:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<1487> B. 2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-6-히드록시벤조산 벤질 에스테르

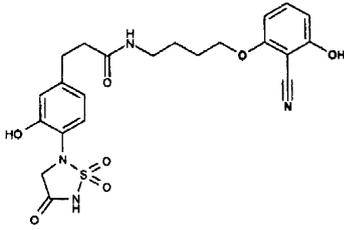
<1488> 표제 화합물을 2,6-디히드록시벤조산 벤질 에스테르 및 4-(Boc-아미노)-1-부탄올로부터 실시예 110, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

- <1489> C. 2-벤질옥시-6-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-벤조산 벤질 에스테르
- <1490> 표제 화합물을 2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-6-히드록시벤조산 벤질 에스테르로부터 실시예 110, 단계 B와 유사하게 제조하였다.
- <1491> D. 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 벤질 에스테르
- <1492> 표제 화합물을 2-벤질옥시-6-(4-tert-부톡시카르보닐아미노부톡시)-벤조산 벤질 에스테르로부터 실시예 110, 단계 C와 유사하게 제조하였다.
- <1493> E. 2-히드록시-6-(4-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-벤조산
- <1494> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 벤질 에스테르를 사용하여 실시예 100 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 506. HPLC 체류 시간 = 0.64 분 (방법 A).
- <1495> 실시예 127
- <1496> N-[4-(2-아세틸-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드



- <1497>
- <1498> A. 1-(2-벤질옥시-6-히드록시페닐)-에타논
- <1499> DMF (10 mL) 중 1-(2,6-디히드록시페닐)-에타논 (304 mg, 2 mmol) 및 벤질 브로마이드 (0.255 mL, 2.1 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (552 mg, 4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (10:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1500> B. [4-(2-아세틸-3-벤질옥시페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르
- <1501> DMF (5 mL) 중 1-(2-벤질옥시-6-히드록시페닐)-에타논 (100 mg, 0.41 mmol) 및 (4-요오도부틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (실시예 123, 단계 A) (150 mg, 0.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (113 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (10:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.
- <1502> C. 1-[2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시페닐]-에타논
- <1503> 표제 화합물을 [4-(2-아세틸-3-벤질옥시페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 C와 유사하게 제조하였다.
- <1504> D. N-[4-(2-아세틸-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드
- <1505> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 1-[2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시페닐]-에타논을 사용하여 실시예 100 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 504. HPLC 체류 시간: 1.09 분 (방법 A).
- <1506> 실시예 128

<1507> N-[4-(2-시아노-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드



<1508>

<1509> A. 2,6-비스-벤질옥시벤조산 벤질 에스테르

<1510> DMF (20 mL) 중 2,6-디히드록시벤조산 (1.54 g, 10 mmol) 및 벤질 브로마이드 (3.63 mL, 30.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (4.83 g, 30.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (8:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1511> B. (2,6-비스-벤질옥시페닐)-메탄올

<1512> THF (15 mL) 중 2,6-비스-벤질옥시벤조산 벤질 에스테르 (3.0 g, 6.6 mmol)의 용액에 0°C에서 LiAlH₄ (THF 중 1.0M) 7.92 mL를 적가한 후에 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 황산나트륨 용액 (1 mL)을 조심스럽게 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

<1513> C. 2,6-비스-벤질옥시벤즈알데히드

<1514> 염화메틸렌 (40 mL) 중 (2,6-비스-벤질옥시페닐)-메탄올 (3.0 g)의 용액에 데스-마틴 시약 (1.5 당량, 염화메틸렌 중 15중량%)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃을 첨가하고, 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (7:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 적색빛 액체로 수득하였다.

<1515> D. 2,6-디히드록시벤즈알데히드

<1516> 염화메틸렌 (15 mL) 중 2,6-비스-벤질옥시벤즈알데히드 (1.9 g, 6 mmol)의 용액에 BBr₃ (18 mL, 18 mmol, 염화메틸렌 중 1M)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 염화메틸렌을 감압하에 제거하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (5:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

<1517> E. 2,6-디히드록시벤조니트릴

<1518> 물 (30 mL) 중 2,6-디히드록시벤즈알데히드 (300 mg, 2.17 mmol) 및 히드록실아민 술페이트 (758 mg, 6.51 mmol)의 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 염화메틸렌 (60 mL)에 이어 NaHCO₃ (911 mg, 10.85 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 옅은 황색 고체 수득하였다.

<1519> F. [4-(2-시아노-3-히드록시페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1520> 표제 화합물을 2,6-디히드록시벤조니트릴 및 4-(Boc-아미노)-1-부탄올로부터 실시예 110, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1521> G. [4-(3-벤질옥시-2-시아노페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1522> 표제 화합물을 [4-(2-시아노-3-히드록시페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1523> H. 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조니트릴

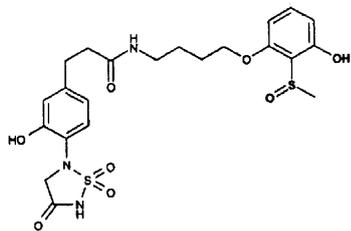
<1524> 표제 화합물을 [4-(3-벤질옥시-2-시아노페녹시)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<1525> I. N-[4-(2-시아노-3-히드록시페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드

<1526> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조니트릴을 사용하여 실시예 100, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 487. HPLC 체류 시간: 0.82 분 (방법 A).

<1527> 실시예 129

<1528> N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰피닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드



<1529> A. 1,3-디메톡시-2-메틸술폰피닐벤젠

<1530> 에테르 (40 mL) 중 1,3-디메톡시벤젠 (1.94 mL, 15 mmol) 및 TMEDA (2.35 mL, 15.75 mmol)의 용액에 질소 대기 하에 0°C에서 n-BuLi (9.84 mL, 헥산 중 1.6M, 15.75 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후에 디메틸 디설파이드 (1.33 mL, 15 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 물은 황산에 붓고, 에테르 층을 분리하였다. 수성상을 에테르로 추출하였다. 에테르 용액을 합하고, 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<1532> B. 2-메틸술폰피닐벤젠-1,3-디올

<1533> 염화메틸렌 (40 mL) 중 1,3-디메톡시-2-메틸술폰피닐벤젠 (2.8 g, 15 mmol)의 용액에 BBr₃ (30 mL, 30 mmol, 염화메틸렌 중 1M)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 분홍색 고체로 수득하였다.

<1534> C. [4-(3-히드록시-2-메틸술폰피닐페녹시)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1535> 표제 화합물을 2-메틸술폰피닐벤젠-1,3-디올 및 4-(Boc-아미노)-1-부탄올로부터 실시예 110, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1536> D. [4-(3-벤질옥시-2-메틸술폰피닐페녹시)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1537> 표제 화합물을 [4-(3-히드록시-2-메틸술폰피닐페녹시)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1538> E. [4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰피닐페녹시)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1539> 염화메틸렌 (15 mL) 중 [4-(3-벤질옥시-2-메틸술폰피닐페녹시)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 1.44 mmol)의 용액에 mCPBA (355 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기상을 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<1540> F. 4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰피닐페녹시)-부틸아민

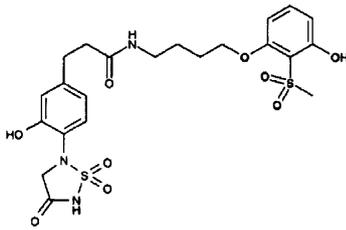
<1541> 표제 화합물을 [4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<1542> G. N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드

<1543> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸아민을 사용하여 실시예 100 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 524. HPLC 체류 시간: 0.89 분 (방법 A).

<1544> 실시예 130

<1545> N-[4-(3-히드록시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드



<1546>

<1547> A. [4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1548> 염화메틸렌 (15 mL) 중 [4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (실시예 129, 단계 D) (600 mg, 1.44 mmol)의 용액에 mCPBA (740 mg, 3.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기상을 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<1549> B. 4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸아민

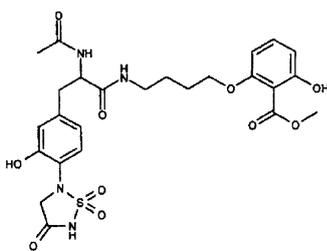
<1550> 표제 화합물을 [4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 110, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<1551> C. [4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1552> 표제 화합물을 (E)-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 및 4-(3-벤질옥시-2-메탄술폰닐페녹시)-부틸아민을 사용하여 실시예 100, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 540. HPLC 체류 시간: 0.92 분 (방법 A).

<1553> 실시예 131

<1554> 2-(4-{2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르



<1555>

<1556> A. (E)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르

<1557> 압력 용기 내의 MeCN (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (200 mg,

0.4 mmol), 2-아세틸아미노아크릴산 메틸 에스테르 (16.6 mg, 0.54 mmol), 트리에틸아민 (0.75 mL, 5.4 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (15 mg)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1558> B. (E)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산

<1559> (E)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르의 용액에 3 당량의 NaOH (3N 용액)를 첨가하였다. 4시간 후에, 추가의 3 당량의 NaOH를 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 1N HCl로 산성화시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1560> C. 2-(4-{(E)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴로일아미노}-부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르

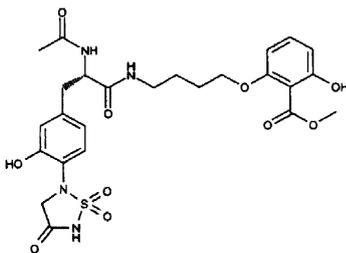
<1561> DMF (10 mL) 중 (E)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴산 (260 mg, 0.58 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.64 mmol) 및 HATU (243 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후에 DMF (1 mL) 중 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르 (실시예 110, 단계 C) (286 mg, 0.87 mmol)의 용액을 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1562> D. 2-(4-{2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르

<1563> EtOH/HOAc (1:1) 16 mL 중 2-(4-{(E)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-아크릴로일아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르 (300 mg)의 용액을 10% Pd/C (70 mg) 상에서 4시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하고 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. 이를 1 당량의 KHCO₃을 첨가하여 그의 칼륨염으로 전환시켰다. (M-1)⁻ = 577. HPLC 체류 시간: 0.86 분 (방법 A).

<1564> 실시예 132

<1565> 2-(4-{(S)-2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노}-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르



<1566>

<1567> A. (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-요오도프로피온산 tert-부틸 에스테르

<1568> 염화메틸렌 (50 mL) 중 PPh₃-수지 (5 g, 6.5 mmol)의 현탁액에 0℃에서 요오드 (1.65 g, 6.5 mmol) 및 이미다졸 (0.485 g, 7.12 mmol)을 첨가한 후에 0℃에서 45분 동안 계속 교반하였다. 여기에 (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-히드록시프로피온산 tert-부틸 에스테르 (0.81 g, 3.1 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 45분 동안 환류시켰다. 현탁액을 여과하고, 유기층을 포화 중아황산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<1569> B. (S)-3-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실릴에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-2-tert-부톡시카르보닐아미노프로피온산 tert-부틸 에스테르

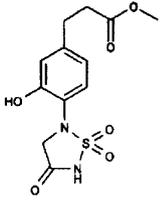
<1570> DMF (1 mL) 중 아연 분말 (645 mg, 9.9 mmol)의 현탁액에 아르곤하에 클로로트리메틸실란 (83 mg, 0.76 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 DMF (1.8 mL) 중 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-요오도프로피온산 tert-부틸 에스테르 (1.1 g, 2.96 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분

동안 교반하였다. 추가의 2.5 mL의 DMF를 첨가하고, 임의의 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (900 mg, 1.65 mmol), 트리-*o*-톨릴포스핀 (100 mg, 0.33 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (74 mg, 0.08 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 (2×) 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산 (10%)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다.

- <1571> C.
(S)-2-아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르
- <1572> 염화메틸렌 (10 mL) 중 (S)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-2-tert-부톡시카르보닐아미노프로피온산 tert-부틸 에스테르 (760 mg, 1.15 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 조심스럽게 8% NaHCO₃ 용액 (50 mL)에 붓고, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 즉시 사용하였다.
- <1573> D.
(S)-2-아세틸아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르
- <1574> 염화메틸렌 (10 mL) 중 (S)-2-아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (150 mg, 0.27 mmol) 및 트리에틸아민 (0.57 mL, 0.41 mmol)의 용액에 0°C에서 아세틸 클로라이드 (0.21 mL, 0.3 mmol)를 적가한 후에 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 및 1N HCl을 pH가 4가 될 때까지 첨가하고, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.
- <1575> E. (S)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르
- <1576> DMF (5 mL) 중 (S)-2-아세틸아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (137 mg, 0.23 mmol)의 용액에 CsF (175 mg, 1.15 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <1577> F. (S)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산
- <1578> TFA/염화메틸렌 (1:1) 중 (S)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (100 mg)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1579> G. 2-(4-((S)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노)-부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르
- <1580> 표제 화합물을 (S)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 및 2-(4-아미노부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르 (실시예 110, 단계 C)를 사용하여 실시예 131, 단계 C와 유사하게 제조하였다.
- <1581> H. 2-(4-((S)-2-아세틸아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노)-부톡시)-6-히드록시벤조산 메틸 에스테르
- <1582> 표제 화합물을 2-(4-((S)-2-아세틸아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피오닐아미노)-부톡시)-6-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 577. HPLC 체류 시간: 0.91 분 (방법 A)

<1583> 실시예 133

<1584> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르



<1585>

<1586> A. (E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-아크릴산 메틸 에스테르

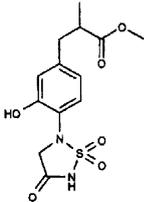
<1587> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 메틸 아크릴레이트로부터 실시예 97, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1588> B. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르

<1589> 표제 화합물을 (E)-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-아크릴산 메틸 에스테르로부터 실시예 51, 단계 B 및 C와 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 313$.

<1590> 실시예 134

<1591> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸프로피온산 메틸 에스테르

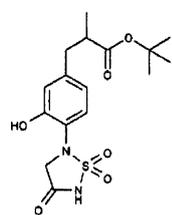


<1592>

<1593> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 메틸 메타크릴레이트로부터 실시예 133과 유사하게 제조하였다. $(M+1)^+ = 343$. HPLC 체류 시간 = 0.99 분 (방법 14).

<1594> 실시예 135

<1595> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸프로피온산 tert-부틸 에스테르



<1596>

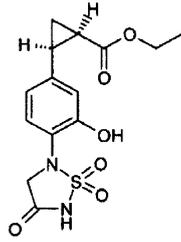
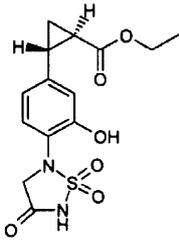
<1597> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 t-부틸 메타크릴레이트로부터 실시예 133과 유사하게 제조하였으며, Heck 반응 이후에 TMS-에틸기를 제거하여 개질시켰다.

<1598> 실시예 136 및 실시예 136b

<1599> (1R*,2R*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르

<1600> (1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르

에스테르



<1601>

<1602>

A. 2-((3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르

<1603>

염화메틸렌 중 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 81, 단계 A) (75 mg, 0.17 mmol)의 용액에 로툼 아세테이트 이량체 (cat.)를 첨가하였다. 염화메틸렌 (0.2 mL) 중 에틸 디아조아세테이트 (0.024 mL, 0.17 mmol)를 4시간에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 적가하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 0-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 이성질체 혼합물 (시스:트랜스 1:2)로서 수득하였다. (M+H)⁺ = 548.

<1604>

B. 2-((3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르

<1605>

THF (3 mL) 중 2-((3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (75 mg, 0.14 mmol)에 THF 중 1M TBAF (0.21 mL)를 첨가하고, 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. (M+H)⁺ = 448.

<1606>

C. 2-((3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르

<1607>

표제 화합물을 실시예 81, 단계 G에 기재된 절차와 유사하게 제조하였다. 이성질체를 역상 HPLC에 의해 분리하여 (1R^{*}, 2R^{*})-2-((3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 및 (1R^{*}, 2S^{*})-2-((3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다. (M-H)⁻ = 339, rt 0.80 분 (시스) 및 0.84 분 (트랜스).

(시스) ¹H NMR (MeOD) δ 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.51 (q, J = 8 Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.07 Hz, 3H); (트랜스) ¹H NMR (MeOD) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.17 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

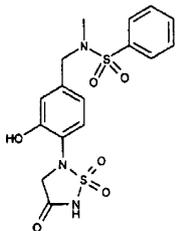
<1608>

<1609>

실시예 137

<1610>

N-((3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질)-N-메틸벤젠설포나미드



<1611>

<1612>

A. (3-벤질옥시-4-니트로벤질)메틸아민

<1613>

CH₂Cl₂ 중 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (3.00 g, 11.673 mmol) (실시예 83, 단계 A)의 용액에 메틸아민

(11.7 mL, THF 중 2.0M)을 적가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 황산마그네슘을 첨가하고, 생성된 슬러리를 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 황산마그네슘을 제거하고, 여과 케이크를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 및 세척물을 합하고, 진공하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 헥산으로 분쇄하여 슈프(Schiff) 염기 중간체인 [1-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)메틸리덴]-메틸아민을 오렌지색 고체로 수득하였다. 고체를 메탄올/THF (4:1, 100 mL)에 용해시키고, 얼음/물 욕조에서 0°C로 냉각시켰다. 나트륨 보로히드라이드 (440 mg, 11.673 mmol)를 교반하면서 나누어 첨가하고, 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 약 50%의 반응 완료를 나타내었다. 추가의 나트륨 보로히드라이드 (440 mg, 11.67 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 밤새 가온하였다. 갈색 반응 용액을 물 (100 mL)에 붓고, CH₂Cl₂ (3×75 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<1614> B. N-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-N-메틸벤젠술폰아미드

<1615> CH₂Cl₂ (20 mL) 중 (3-벤질옥시-4-니트로벤질)메틸아민 (1.00 g, 3.672 mmol) 및 트리에틸아민 (0.56 mL, 4.04 mmol)의 용액에 벤젠술폰닐 클로라이드 (0.515 mL, 4.04 mmol)를 적가하고, 반응물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 CH₂Cl₂ (75 mL)로 희석하였다. 용액을 1N HCl, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 오일을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다. (M+1)⁺ = 413.

<1616> C. N-(4-아미노-3-벤질옥시벤질)-N-메틸벤젠술폰아미드

<1617> EtOAc 중 N-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-N-메틸벤젠술폰아미드 (1.09 g, 2.643 mmol)의 현탁액에 산화백금 (60 mg)을 첨가하였다. 반응물을 H₂ 대기하에 넣고, 실온에서 50분 동안 교반하였다. 추가의 산화백금 (60 mg)을 첨가하고, 반응물을 H₂ 대기하에 실온에서 50분 더 교반하였다. 이 시간 동안, 반응물이 녹색 슬러리로부터 흑색 슬러리로 변하였다. 슬러리를 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여과 케이크를 EtOAc를 여러 번으로 나누어 세척하였다. 여액을 및 세척물을 합하고, 진공하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. LC/MS는 출발 물질과 생성물의 1:1 혼합물을 보여준다. 오렌지색 오일을 EtOAc에 다시 용해시키고, 산화백금 (150 mg)과 슬러리화시키고, H₂ 대기하에 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M+1)⁺ = 383.

<1618> D. N-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-N-메틸벤젠술폰아미드

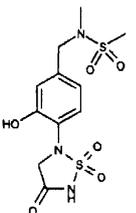
<1619> N-(4-아미노-3-벤질옥시벤질)-N-메틸벤젠술폰아미드를 사용하여 실시예 83, 단계 H 내지 L에 헤테로고리의 구축에 대해 기재된 일련의 반응과 유사하게 표제 화합물의 합성을 완료하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 3.97 (s, 2 H) 4.07 (s, 2 H) 6.50 (br. s., 1 H) 6.70 (br. s., 1 H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.81 (d, J=1.52 Hz, 2 H)

<1620> 실시예 138

<1622> N-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-N-메틸메탄술폰아미드



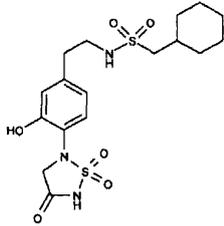
<1623> 표제 화합물을 (3-벤질옥시-4-니트로벤질)메틸아민 및 메탄술폰닐 클로라이드로부터 실시예 137, 단계 B 내지 D와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 4.05 (s, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 6.79 (br. s., 1 H) 7.37 (d, J=8.08 Hz, 1 H)

<1625>

<1626> 실시예 139

<1627> C-시클로헥실-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드



<1628>

<1629> A. N-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-C-시클로헥실-메탄술폰아미드

<1630> 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 TFA 염 (실시예 67, 단계 A) (0.49 g, 0.96 mmol)을 CH₂Cl₂ 5 mL에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.27 mL, 1.92 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 시클로헥실메틸 술폰닐 클로라이드 (0.19 g, 0.96 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 황색 오일로 농축시켰다. 이 오일을 실리카 상 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<1631> B. N-(2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-시클로헥실-메탄술폰아미드

<1632> N-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-C-시클로헥실-메탄술폰아미드 (0.106 g, 0.17 mmol)를 THF (3 mL)에 용해시키고, TBAF (0.089 mg, 0.099 mL, THF 중 1N, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 환류시킨 후에 1N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<1633> C. C-시클로헥실-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드

<1634> N-(2-{3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐}-에틸)-C-시클로헥실-메탄술폰아미드 (0.086 g, 0.16 mmol)를 소량의 EtOH에 용해시키고, 중탄산칼륨 (0.30N, 0.530 mL)을 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. Pd/C (0.075 g)를 첨가하고, 혼합물을 수소하에 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱한 후에 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물의 칼륨염을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 1.01 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 1.12 - 1.24 (m, 2 H) 1.18 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 1.62 (td, J=10.04, 3.16 Hz, 3 H) 1.73 - 1.85 (m, 3 H) 2.68 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 2.82 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 3.12 (q, J=6.65 Hz, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 6.71 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.07 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 9.84 (br. s., 1 H)

<1635>

<1636> 실시예 140 내지 153

<1637> 하기 화합물을 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 적절한 술폰닐 클로라이드로부터 실시예 139에 기재된 일련의 반응과 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
140	N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 348	
141	에탄술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드	(M - 1) ⁺ = 376	0.60 A
142	부탄-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드	(M - 1) ⁺ = 390	
143	프로판-2-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드	(M - 1) ⁺ = 376	
144	옥탄-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드	(M - 1) ⁺ = 446	
145	N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 410	
146	N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-C-페닐-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 424	
147	4-플루오로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 428	
148	3,4-디클로로-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 480	
150	3-(4-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸술폰파모일}-페닐)-프로피온산	(M - 1) ⁺ = 482	

<1638>

- 151 2-히드록시-5-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸술폴모일}-벤조산 (M-1)^{*} = 478
- 152 나프탈렌-1-술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드 (M-1)^{*} = 460
- 153 2-나프탈렌-1-일-에탄술폰산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드 (M-1)^{*} = 488

실시예	NMR
140	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.65 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.11 (t, J=7.58 Hz, 2H) 4.03 (s, 2 H) 6.61 (dd, J=8.21, 1.39 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.30 (d, J=7.83 Hz, 1 H)
142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.84 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.27 - 1.37 (m, J=7.39, 7.39, 7.39, 7.39 Hz, 2 H) 1.50 - 1.59 (m, 2 H) 2.65 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 2.85 - 2.93 (m, 2 H) 3.05 - 3.14 (m, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 6.68 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H)
143	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 2.63 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.10 (dd, J=7.45, 2.91 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 6.54 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H)
144	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.78 - 0.86 (m, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 10 H) 1.51 - 1.60 (m, 2 H) 2.65 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 2.83 - 2.93 (m, 2 H) 3.05 - 3.16 (m, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 6.68 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.04 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H)
145	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.55 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 2.91 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.52 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 3 H) 7.78 (d, J=6.82 Hz, 2 H)
146	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 3.01 - 3.10 (m, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 6.57 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.77 Hz, 1

<1639>

- H) 7.27 - 7.38 (m, 5 H)
- 148 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.61 (t, *J*=7.33 Hz, 2 H) 2.99 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 6.60 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.85 - 7.97 (m, 3 H) 9.35 (br. s., 1 H)
- 150 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.58 (t, *J*=7.45 Hz, 4 H) 2.89 (t, *J*=7.33 Hz, 4 H) 4.25 (s, 2 H) 6.59 (dd, *J*=8.21, 1.64 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.61 (t, *J*=5.81 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 9.49 (br. s., 1 H) 12.19 (br. s., 1 H)
- 151 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 2.83 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.70 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)
- 152 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.56 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 3.00 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 6.51 (dd, *J*=7.96, 1.89 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.64 - 7.75 (m, 3 H) 8.05 - 8.15 (m, 3 H) 8.24 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.67 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 9.43 (br. s., 1 H)
- 153 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.73 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.22 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 3.32 - 3.44 (m, 4 H) 4.32 (s, 2 H) 6.72 (dd, *J*=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.34 (t, *J*=5.81 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.84 (dd, *J*=5.81, 3.54 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H)

<1640>

<1641>

실시예 154 내지 183

<1642>

하기 화합물을 5-[4-(3-아미노프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 74, 단계 A) 및 적절한 술폰닐 클로라이드로부터 실시예 139에 기재된 일련의 반응과 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
154	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 362	
155	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 424	
156	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-C-페닐메탄술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 438	
157	C-(4-플루오로페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 456	
158	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-이소프로필벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 466	
159	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4)-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 492	
160	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 508	
161	C-(3-아미노페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 453	
162	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,4,6-트리이소프로필벤젠술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 550	
163	2-히드록시-5-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}술폰아미드	(M - 1) ⁺ = 484	

<1643>

164	3-아미노-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드	(M-1) = 439
165	4-아미노-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드	(M-1) = 439
166	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3,5-디메틸벤젠술폰아미드	(M-1) = 452
167	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-디메틸벤젠술폰아미드	(M-1) = 452
168	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드	(M-1) = 466
169	4-tert-부틸-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드	(M-1) = 480
170	4-(1,1-디메틸프로필)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-벤젠술폰아미드	(M-1) = 494
171	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3,4-디메톡시벤젠술폰아미드	(M-1) = 484
172	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤젠술폰아미드	(M-1) = 620

<1644>

173	바이페닐-4-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드	(M - 1) = 500
174	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2-페녹시벤젠술폰아미드	(M - 1) = 516
175	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3-페녹시벤젠술폰아미드	(M - 1) = 516
176	N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-2,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-벤젠술폰아미드	(M - 1) = 506
177	2,2-디페닐에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드	(M - 1) = 529
178	C-(2-아미노페닐)-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드	(M - 1) = 455
179	나프탈렌-1-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드	(M - 1) = 474
180	C-시클로헥실-N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-메탄술폰아미드	(M - 1) = 444
181	2-나프탈렌-1-일-에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드	(M - 1) = 502
182	2-페닐-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-에탄술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드	(M - 1) = 596

<1645>

183 2-옥소-2H-크로멘-6-술폰산 {3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-아미드 (M-1) = 492

실시예	NMR
154	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.68 - 1.76 (m, 2 H) 2.87 (m, 3 H) 2.93 (q, J=6.48 Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.60 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.95 - 7.07 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 1 H)
155	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.54 - 1.64 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 2.75 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.44 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 3 H) 7.75 - 7.80 (m, 2 H)
156	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 - 1.71 (m, J=7.39, 7.39, 7.39, 7.39 Hz, 2 H) 2.42 - 2.49 (m, 2 H) 2.89 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.56 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 5 H)
157	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.67 (qd, J=7.37, 7.20 Hz, 2 H) 2.46 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 2.91 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 4.31 (s, 2 H) 6.58 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=8.84 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2 H)
158	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.62 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.39 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 2.76 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 2.99 (dt, J=13.83, 6.85 Hz, 1 H) 4.05 (s, 2 H) 6.42 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 2 H)
159	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.54 - 1.64 (m, 1 H) 1.60 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.40 (t, J=8.08 Hz, 2 H) 2.77 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 6.49 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 4 H)
160	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.59 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 2.42 (t, J=7.71

<1646>

- Hz, 2 H) 2.77 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 6.50 (dd, $J=8.21, 1.64$ Hz, 1 H) 6.60 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.88 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H)
- 161 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 - 1.70 (m, 1 H) 1.67 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 2.45 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 2.89 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 5.07 (s, 1 H) 6.50 (dd, $J=12.76, 7.96$ Hz, 2 H) 6.57 (br. s., 1 H) 6.57 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.98 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)
- 163 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 2.68 (t, $J=6.82$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.53 (dd, $J=8.08, 1.77$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.51 (dd, $J=8.72, 2.65$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H)
- 164 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.65 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 2.44 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 2.76 (br. s., 2 H) 4.02 (s, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 6.55 (dd, $J=8.08, 1.77$ Hz, 1 H) 6.64 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 6.76 (dd, $J=7.58, 1.77$ Hz, 1 H) 6.89 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.00 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.41 (br. s., 1 H)
- 165 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 2.40 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.67 (t, $J=6.82$ Hz, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 6.50 (dd, $J=8.08, 1.77$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.64 (m, 3 H) 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H)
- 166 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 (ddd, $J=14.97, 7.39, 7.20$ Hz, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.40 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 2.73 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.44 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.21 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.39 (s, 2 H)
- 167 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53 - 1.62 (m, 1 H) 1.56 (d, $J=10.11$ Hz, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.35 (t, $J=8.08$ Hz, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 2.77 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.38 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.27 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H)
- 168 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55 (qd, $J=7.37, 7.20$ Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.34 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.55 (s, 6 H) 2.76 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H)

<1647>

6.35 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.03 (s, 2 H) 7.20 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)

169 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (s, 9 H) 1.59 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 2.39 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.75 (t, $J=6.82$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.39 (br. s., 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.19 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H)

170 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.61 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H) 1.27 (s, 7 H) 1.64 (d, $J=7.33$ Hz, 4 H) 2.38 (d, $J=14.91$ Hz, 2 H) 2.72 - 2.79 (m, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 6.43 (br. s., 1 H) 6.56 (br. s., 1 H) 7.20 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.70 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H)

171 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 - 1.64 (m, 2 H) 2.42 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.72 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 3.82 (d, $J=11.37$ Hz, 7 H) 4.00 (s, 2 H) 6.50 (dd, $J=8.08, 1.77$ Hz, 1 H) 6.61 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=8.34, 2.02$ Hz, 1 H)

172 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.57 - 1.67 (m, 2 H) 2.40 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 2.90 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 6.50 (dd, $J=8.08, 1.52$ Hz, 1 H) 6.60 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.38 (t, $J=1.64$ Hz, 1 H)

173 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.63 (br. s., 2 H) 2.43 (br. s., 2 H) 2.79 (br. s., 2 H) 3.99 (br. s., 2 H) 6.49 (br. s., 1 H) 6.60 (br. s., 1 H) 7.22 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.51 (br. s., 2 H) 7.73 (br. s., 2 H) 7.85 (d, $J=2.53$ Hz, 4 H)

178 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 2.46 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 2.93 (t, $J=6.82$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 5.01 (s, 2 H) 6.53 - 6.63 (m, 1 H) 6.59 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.71 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)

179

180 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=11.87$ Hz, 1 H) 1.06 (br. s., 1 H) 1.16 - 1.26 (m, 2 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 1.68 (d, $J=7.58$ Hz, 3 H) 1.84 (br. s., 2 H) 1.80 (d, $J=3.79$ Hz, 2 H) 2.44 - 2.48 (m, 2 H) 2.85 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H) 2.92 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 6.49 (br. s., 1 H) 6.59 (br. s., 1 H) 7.21 (br. s., 1 H)

181 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75 (qd, $J=7.45, 7.20$ Hz, 2 H) 2.51 - 2.55

(m, 2 H) 3.01 (br. s., 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.61 (dd, $J=8.08, 2.02$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.48 (m, 1 H) 7.45 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.83 (dd, $J=6.57, 3.03$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)

182 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 - 1.63 (m, 1 H) 1.60 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 2.42 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.80 (td, $J=7.14, 1.64$ Hz, 2 H) 3.71 (dd, $J=14.65, 6.06$ Hz, 1 H) 3.95 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 4.90 (t, $J=6.69$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.29 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.39 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.66 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)

183 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.60 - 1.69 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.76 - 2.82 (m, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 6.67 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.75 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H) 7.95 (dd, $J=8.59, 2.27$ Hz, 1 H) 8.18 - 8.23 (m, 2 H)

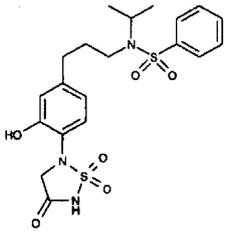
<1648>

<1649>

<1650>

실시예 184

<1651> N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐프로필]-N-이소프로필벤젠술폰아미드



<1652>

<1653> A. N-이소프로필벤젠술폰아미드

<1654> 염화메틸렌 (50 mL) 중 이소프로필아민 (4.2 g, 70.6 mmol)의 용액에 0 내지 5°C에서 염화메틸렌 (10 mL) 중 벤젠술폰닐 클로라이드 (5.0 g, 28.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 용매를 감압하에 제거하고, 1N HCl을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 얻은 황색 오일로 수득하였다.

<1655> B. N-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-프로필]-N-이소프로필벤젠술폰아미드

<1656> DMF (15 mL) 중 N-이소프로필벤젠술폰아미드 (4.8 g, 24.1 mmol)의 용액을 DMF (30 mL) 중 NaH (60%, 1.0 g, 25 mmol)의 0°C 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 15 내지 20 분 동안 실온에서 교반한 후에 (3-브로모프로필시)-tert-부틸디메틸실란을 첨가하고, 2시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 포화 NaCl (100 mL)에 붓고, MTBE (2×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<1657> C. N-(3-히드록시프로필)-N-이소프로필벤젠술폰아미드

<1658> THF (40 mL) 중 N-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-프로필]-N-이소프로필벤젠술폰아미드의 용액에 TBAF (26 mL, THF 중 1.0N)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl (50 mL)/물 (100 mL)에 붓고, MTBE로 추출하였다. 유기상을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 2가지 상 혼합물을 수득하였다. 헥산을 첨가하고, 분리하였다 (3×). 잔류 오일을 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<1659> D. N-(3-요오도프로필)-N-이소프로필벤젠술폰아미드

<1660> CH₂Cl₂ (40 mL) 중 트리페닐포스핀 (4.4 g, 16.6 mmol) 및 이미다졸 (1.2 g, 16.7 mmol)의 용액에 실온에서 요오드 (4.3 g, 17 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이 용액에 CH₂Cl₂ (8 mL) 중 N-(3-히드록시프로필)-N-이소프로필벤젠술폰아미드 (4.2 g, 16.5 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 오일로 농축시켰으며, 이를 에테르 및 포화 나트륨 티오술페이트 사이에 분배하였다. 수성상을 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 10 mL로 감소시킨 후에 헥산으로 용출하는 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<1661> E. N-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐프로필]-N-이소프로필벤젠술폰아미드

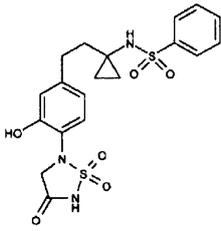
<1662> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 N-(3-요오도프로필)-N-이소프로필벤젠술폰아미드로부터 실시예 57, 단계 B, C 및 D와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.95 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.84 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 2.46 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 3.03 - 3.11 (m, 2 H) 3.95 - 4.01 (m, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.27 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 3 H) 7.74 - 7.80 (m, 2 H)

<1663>

<1664> 실시예 185

<1665> N-(1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-시클로프로필)-벤젠술폰아미드



<1666>

<1667>

A. 1-tert-부톡시카르보닐아미노시클로프로판카르복실산

<1668>

디옥산/물 (1:1) 80 mL 중 1-아미노시클로프로판카르복실산 (5.0 g, 50 mmol)의 용액에 Boc₂O (11.9 g, 54 mmol) 및 Na₂CO₃ (10.5 g, 99 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

<1669>

B. [1-(메톡시메틸카르바모일)-시클로프로필]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1670>

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐아미노시클로프로판카르복실산 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드로부터 실시예 61, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1671>

C. (1-비닐시클로프로필)-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<1672>

표제 화합물을 [1-(메톡시메틸카르바모일)-시클로프로필]-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 61, 단계 B 및 C와 유사하게 제조하였다.

<1673>

D. N-(1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-시클로프로필)-벤젠술폰아미드

<1674>

표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (1-비닐시클로프로필)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 61, 단계 D, E 및 F와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm

0.43 - 0.54 (m, 2 H) 0.54 - 0.65 (m, 2 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 3.98 (s, 2 H) 6.28 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.44 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 3 H) 7.84 (dd, J=8.21, 1.39 Hz, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H),

<1675>

<1676>

LCMS (방법 10) 체류 시간 = 1.03 분 (M-H)⁻ = 450.

<1677>

실시예 186 내지 188

<1678>

하기 화합물을 5-[4-((S)-2-아미노-3-페닐-프로필)-2-벤질옥시-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 60으로부터의 중간체) 및 적절한 술폰일 클로라이드로부터 실시예 139에 기재된 일련의 반응과 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
186	N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁻ = 438	0.89 A
187	에탄술폰산 ((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-아미드	(M - 1) ⁻ = 452	0.95 A
188	N-((S)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-페닐-메탄술폰아미드	(M - 1) ⁻ = 514	

<1679>

실시예	NMR
188	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.55 - 2.61 (m, 1 H) 2.63 - 2.73 (m, 3 H) 3.52 - 3.60 (m, 2 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.98 - 4.04 (m, 2 H) 6.58 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.05 (ddd, J=3.92, 2.91, 2.78 Hz, 2 H) 7.21 - 7.32 (m, 9 H)

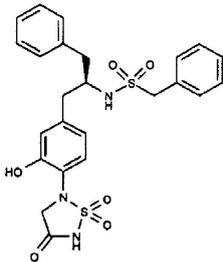
<1680>

<1681>

실시예 189

<1682>

N-((R)-1-벤질-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-C-페닐메탄술폰아미드



<1683>

<1684>

표제 화합물을 Boc-(R)-2-아미노-3-페닐프로판-1-올로부터 실시예 188과 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.7 (s, 3 H) 3.2 (s, 1 H) 3.4 (s, 2 H) 3.7 (s, 1 H) 4.2 (s, 2 H) 5.0 (s, 1 H) 6.7 (s, 1 H) 7.0 (s, 2 H) 7.1 (s, 6 H) 7.2 (s, 3 H) 7.4 (s, 2 H) 7.9 (s, 1 H),

<1685>

<1686>

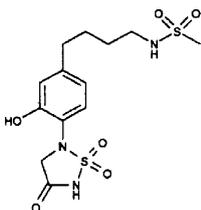
LCMS (방법 09) 체류 시간 = 1.39 분 (M-H)⁻ = 514.4.

<1687>

실시예 190

<1688>

N-(4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸)-메탄술폰아미드



<1689>

<1690>

A. (4-요오도부틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<1691> 표제 화합물을 (4-히드록시부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 57, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1692> B. N-{4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부틸}-메탄술폰아미드

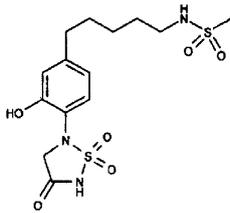
<1693> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (4-요오도부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 57, 단계 B, C 및 D와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.42 - 1.51 (m, 2 H) 1.52 - 1.61 (m, 2 H) 2.43 - 2.49 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.94 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.60 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 1 H)

<1694>

<1695> 실시예 191

<1696> N-{5-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-펜틸}-메탄술폰아미드



<1697>

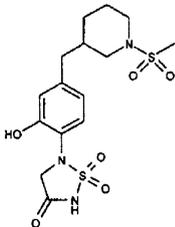
<1698> 표제 화합물을 (5-히드록시펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 190과 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.26 - 1.37 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 4 H) 2.46 - 2.53 (m, 4 H) 2.85 (s, 3 H) 2.87 - 2.94 (m, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 6.67 (dd, J=7.96, 1.89 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H)

<1699>

<1700> 실시예 192

<1701> 5-[2-히드록시-4-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1702>

<1703> A. 5-(2-벤질옥시-4-피페리딘-3-일-메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1704> 염화메틸렌 (5 mL) 중 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 64, 단계 B) (220 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공비시켜 표제 화합물을 그의 TFA 염으로 수득하였다. (M+)⁺ = 516.

<1705> B. 5-[2-벤질옥시-4-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1706> 염화메틸렌 (10 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-피페리딘-3-일-메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (112 mg, 0.179 mmol) 및 트리에틸아민 (54 mg, 0.536 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (20 mg, 0.179 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1707> C. 5-[2-히드록시-4-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

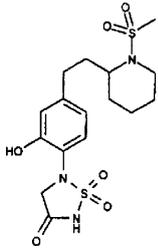
<1708> 보호기를 5-[2-벤질옥시-4-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 C 및 D와 유사하게 제거하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 1.46 (br. s., 1 H) 1.70 (br. s., 2 H) 1.75 (br. s., 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 3 H) 2.67 (td, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 3.42 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 6.53 (br. s., 1 H) 6.63 (br. s., 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.87 (br. s., 1 H)

<1709>

<1710> 실시예 193

<1711> 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메탄술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1712>

<1713> A. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(1-메탄술폰닐피페리딘-2-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

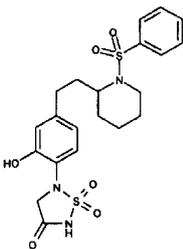
<1714> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-[(E)-2-피페리딘-2-일-비닐]-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 92, 단계 A) 및 메탄술폰닐 클로라이드로부터 실시예 192, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1715> B. 5-{2-히드록시-4-[2-(1-메탄술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1716> 보호기를 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(1-메탄술폰닐피페리딘-2-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 39, 단계 B 및 61, 단계 F와 유사하게 제거하였다. LC 체류 시간 = 1.0 분 (방법 A). (M-H)⁻ = 416.

<1717> 실시예 194

<1718> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

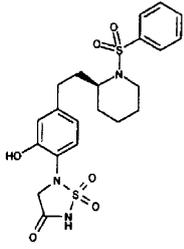


<1719>

<1720> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-[(E)-2-피페리딘-2-일-비닐]-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 92, 단계 A) 및 벤젠술폰닐 클로라이드로부터 실시예 193과 유사하게 제조하였다. LC 체류 시간 = 1.28 분 (방법 A); (M-1)⁻ = 478.

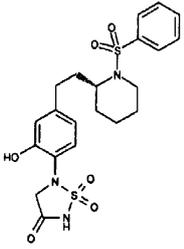
<1721> 실시예 195 및 195b

<1722> 5-{4-[2-((S)-1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1723>

<1724> 5-{4-[2-((R)-1-벤젠술폰닐피페리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

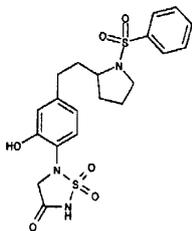


<1725>

<1726> 실시예 194의 거울상이성질체를 키랄 HPLC (키라셀(Chiracel) AD, 헥산 중 70% EtOH, 15 mL/분)에 의해 분리한 후에 탈보호시켜 표제 화합물을 수득하였다. LC 체류 시간 = 1.1 분 (방법 A). $(M-1)^- = 478$

<1727> 실시예 196

<1728> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1729>

<1730> A. 1-벤젠술폰닐-2-비닐피롤리딘

<1731> THF (10 mL) 중 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드 (357 mg, 1 mmol)의 현탁액에 -78°C 에서 KHMDS (1 mmol, 0.5M 용액 2 mL)를 적가하였다. 이 황색 용액에 THF (1 mL) 중 1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-카르브알데히드 (235 mg, 1 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온하였다. 혼합물을 1N HCl에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 오일을 용출액으로 0-20% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1732> B. 5-{4-[(E)-2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1733> 아세트니트릴 (2 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.183 mmol)의 용액에 1-벤젠술폰닐-2-비닐피롤리딘 (43 mg, 0.183 mmol), NEt_3 (0.038 mL, 0.274 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.034 mmol) 및 2-(디-t-부틸포스포노)바이페닐 (4 mg)을 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 10-25% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1734> C. 5-{4-[(E)-2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

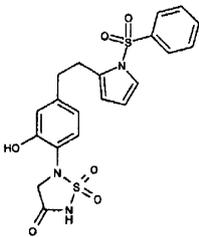
<1735> THF (2 mL) 중 5-{4-[(E)-2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (53 mg)의 용액에 THF 중 TBAF의 1M 용액 0.2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 1N HCl (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOH/물을 사용하는 역상 바이오타지에 의해 정제하여 표제 화합물을 청색 오일로 수득하였다. (M-1)⁻ = 548.

<1736> D. 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1737> 에탄올/물 (1:3) 4 mL 중 5-{4-[(E)-2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-2-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (22 mg)의 혼합물에 데구사(Degussa) Pd/C 5 mg을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 atm에서 1시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 20-60% 구배의 EtOH/물을 사용하는 역상 바이오타지에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC 체류 시간 = 1.10 분 (방법 A). (M-H)⁻ = 464.

<1738> 실시예 197

<1739> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐-1H-피롤-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

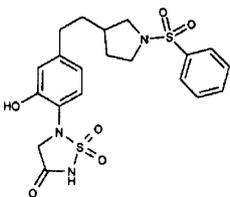


<1740>

<1741> 표제 화합물을 실시예 196, 단계 D로부터 단리하였다. LC 체류 시간 = 1.6 분 (방법 A). (M-H)⁻ = 460.

<1742> 실시예 198

<1743> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1744>

<1745> A. 3-비닐피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1746> 표제 화합물을 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드로부터 실시예 196, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1747> B. 3-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1748> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 3-비닐피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 62, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1749> C. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-피롤리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1750> 표제 화합물을 3-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 192, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1751> D. 5-{4-[(E)-2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-3-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

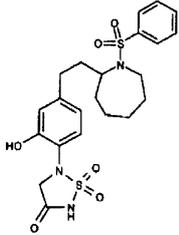
<1752> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-((E)-2-피롤리딘-3-일-비닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 벤젠술폰닐 클로라이드로부터 실시예 192, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<1753> E. 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1754> 표제 화합물을 5-{4-[(E)-2-(1-벤젠술폰닐피롤리딘-3-일)-비닐]-2-벤질옥시페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 196, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. LC 체류 시간 = 1.10 분 (방법 A). $(M-H)^- = 464$.

<1755> 실시예 199

<1756> 5-{4-[2-(1-벤젠술폰닐아제판-2-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

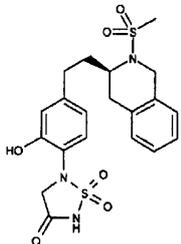


<1757>

<1758> 표제 화합물을 아제판-2-카르복실산으로부터 실시예 185에 기재된 일련의 단계와 유사하게 제조하였다. $(M-H)^- = 492$.

<1759> 실시예 200

<1760> 5-{2-히드록시-4-[2-((R)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1761>

<1762> A. (S)-3-히드록시메틸-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1763> THF (20 mL) 중 (S)-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2,3-디카르복실산 2-tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 3.61 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. HATU (1.51 g, 3.97 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 iPr_2NEt (1.57 mL, 9.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. $NaBH_4$ (0.164 g, 4.33 mmol)를 첨가한 후에 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2×30 mL)로 추출하고, 1N HCl (4 x 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (2×50 mL) 및 염수 (2×50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 20-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하여 용출하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1764> B. (S)-3-포름일-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<1765> CH_2Cl_2 (11 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.798 mL, 9.15 mmol)의 용액에 $-78^\circ C$ 에서 DMSO (1.08 mL, 15.25 mmol)를 적가하고 (기체 방출이 관찰됨), 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 여기에 CH_2Cl_2 (9 mL) 중 (S)-3-히드록시메틸-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.803 g, 3.05 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (3.4 mL, 24.41 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 $-78^\circ C$ 에서 교반한 후에 실온으로 1.5시간 동안 가온하였다. 혼합물을 EtOAc (2×30 mL)로 추출하고, 1N HCl (1×35 mL)로 세척하고, 다시 EtOAc (1×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을

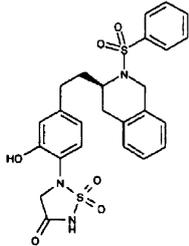
1N HCl (2×30 mL) 및 염수 (2×30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

- <1766> C. (S)-3-비닐-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <1767> THF (20 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.07 g, 5.8 mmol)의 용액에 -78℃에서 KHMDS (11.0 mL, 5.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 (S)-3-포르밀-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.94 g, 3.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 1N HCl (3×35 mL), 염수 (2×30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 0-15% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1768> D. (S)-3-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <1769> 압력 용기 내의 아세트니트릴 (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.77 g, 1.4 mmol) 및 (S)-3-비닐-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.44 g, 1.7 mmol)의 용액에 Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol)에 이어 디-t-부틸-포스포노바이페닐 (0.017 g, 0.057 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안의 질소 분산에 의해 용액을 탈기시킨 후에, Pd(OAc)₂ (0.006 g, 0.028 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (2×30 mL). 유기층을 염수 (3×30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 5-30% 구배의 헥산 중 EtOAc를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1770> E. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-(S)-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <1771> CH₂Cl₂ (8 mL) 중 (S)-3-((E)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-비닐)-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.22 g, 0.32 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <1772> F. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-((S)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <1773> CH₂Cl₂ (2 mL) 중 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-(S)-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.12 g, 0.21 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.0 mmol)에 이어 메탄술폰닐 클로라이드 (0.020 mL, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 1N HCl (2×15 mL) 및 염수 (1×15 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <1774> G. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-((S)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <1775> DMF (10 mL) 중 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-((S)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.107 g, 0.164 mmol)의 용액에 CsF (0.980 g, 6.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1.25시간 동안 교반한 후에 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl (2×15 mL)에 이어 염수 (2×15 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1776> H. 5-{2-히드록시-4-[2-((R)-2-메탄술폰닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <1777> EtOH (4 mL) 중

5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-((S)-2-메탄술포닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.090 g, 0.16 mmol)의 용액에 EtOH (6 mL) 중 10% Pd/C (0.1 g)의 슬러리를 첨가하였다. 반응 용기를 H₂로 2회 플러싱하고, H₂의 풍선 압력하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 15-40% 구배의 EtOH/물을 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. LC 체류 시간 = 1.0 분 (방법 A); (M+NH₄)⁺ = 465.

<1778> 실시예 201

<1779> 5-{4-[2-((R)-2-벤젠술포닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

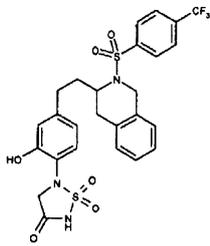


<1780>

<1781> 표제 화합물을 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-(S)-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 벤젠술포닐 클로라이드로부터 실시예 200, 단계 F, G 및 H와 유사하게 제조하였다. LC 체류 시간 = 1.26 분 (방법 A); (M+NH₄)⁺ = 545.

<1782> 실시예 202

<1783> 5-(2-히드록시-4-[2-[2-(4-트리플루오로메틸벤젠술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일]-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

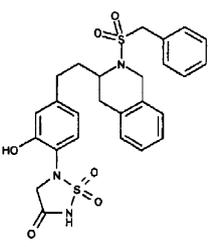


<1784>

<1785> 표제 화합물을 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 4-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드로부터 실시예 200, 단계 F, G 및 H와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 546.

<1786> 실시예 203

<1787> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-페닐메탄술포닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



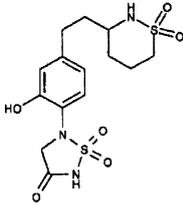
<1788>

<1789> 표제 화합물을 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 벤젠술포닐 클로라이드로부터 실시예 200, 단계 F, G 및 H

와 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 492$.

<1790> 실시예 204

<1791> 5-{4-[2-(1,1-디옥소-1,2-티아지난-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1792>

<1793> A. 5-{2-벤질옥시-4-[(E)-2-(1,1-디옥소-1,2-티아지난-3-일)-비닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

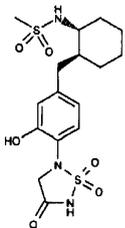
<1794> MeCN (4 mL) 중 3-비닐-[1,2]티아지난 1,1-디옥시드 (107 mg, 0.664 mmol) (J. Org. Chem. 69, 6377 (2004)), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (250 mg, 0.563 mmol), Pd(OAc)₂ (13 mg, 0.058 mmol) 및 트리에틸아민 (0.768 mL, 5.51 mmol)의 혼합물을 120°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 장치에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1795> B. 5-{4-[2-(1,1-디옥소-1,2-티아지난-3-일)-에틸]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1796> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-[(E)-2-(1,1-디옥소-1,2-티아지난-3-일)-비닐]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 388$. HPLC 체류 시간 = 0.61 분 (방법 A)

<1797> 실시예 205

<1798> N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드



<1799>

<1800> A. 5-[4-((1S*,2R*)-2-아미노시클로헥실메틸)-2-벤질옥시-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1801> 염화메틸렌 (5 mL) 중 ((1R*,2S*)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-시클로헥실)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (실시예 66, 단계 C) (450 mg, 0.714 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하고, 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1802> B.

N-((1R*,2S*)-2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-시클로헥실)-메탄술폰아미드

<1803> 염화메틸렌 (5 mL) 중 5-[4-((1S*,2R*)-2-아미노시클로헥실메틸)-2-벤질옥시-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (153 mg, 0.238 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (92 mg, 0.712 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (30 mg, 0.258 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다.

혼합물을 1N HCl에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1804> C. N-((1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드

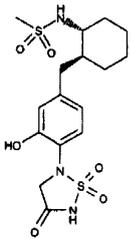
<1805> DMF (3 mL) 중 N-((1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드 (118 mg, 0.194 mmol)의 용액에 CsF (118 mg, 0.78 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1806> D. N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드

<1807> 표제 화합물을 N-((1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 416. HPLC 체류 시간 = 0.84 분 (방법 A).

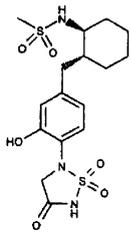
<1808> 실시예 206 및 207

<1809> N-((1R,2S)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드



<1810>

<1811> N-((1S,2R)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-메탄술폰아미드

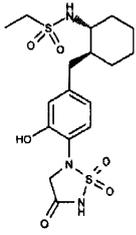


<1812>

<1813> 라세미 ((1R*,2S*)-2-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질]-시클로헥실)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (실시예 66, 단계 C)를 키랄 HPLC에 의해 그의 거울상이성질체로 분리하였다. 각각의 거울상이성질체를 실시예 205와 유사하게 최종 생성물로 전환시켰다. 실시예 206: MS (M-1)⁻ = 416. HPLC 체류 시간 = 0.83 분 (방법 A). 실시예 207: MS (M-1)⁻ = 416. HPLC 체류 시간 = 0.82 분 (방법 A).

<1814> 실시예 208

<1815> 에탄술폰산 ((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-아미드

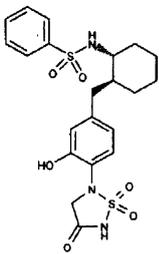


<1816>

<1817> 표제 화합물을 5-[4-((1S*,2R*)-2-아미노시클로헥실메틸)-2-벤질옥시-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 에탄술포닐 클로라이드로부터 실시예 205, 단계 B, C 및 D와 유사하게 제조하였다. MS (M-1)⁻ = 430. HPLC 체류 시간 = 0.91 분 (방법 A).

<1818> 실시예 209

<1819> N-((1R*,2S*)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-시클로헥실)-벤젠술포나마이드

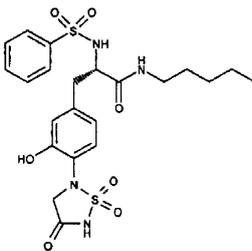


<1820>

<1821> 표제 화합물을 5-[4-((1S*,2R*)-2-아미노시클로헥실메틸)-2-벤질옥시-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 벤젠술포닐 클로라이드로부터 실시예 205, 단계 B, C 및 D와 유사하게 제조하였다. MS (M-1)⁻ = 478. HPLC 체류 시간 = 1.10 분 (방법 A).

<1822> 실시예 210

<1823> (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드



<1824>

<1825> A. (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르

<1826> MeCN (5 mL) 중 (S)-2-아미노-3-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (실시예 132, 단계 C) (10 mg, 0.249 mmol) 및 트리에틸아민 (51 mg, 0.5 mmol)의 용액에 벤젠술포닐 클로라이드 (44 mg, 0.249 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌 및 1N HCl 사이에 분배하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 0-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 700.

<1827> B. (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐]-프로피온산

<1828> TFA/CH₂Cl₂ (5:1) 12 mL 중
 (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (80 mg, 0.114 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시킨 후에, CH₂Cl₂에 다시 4회 용해시키고, 다시 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 644.

<1829> C. (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-N-펜틸프로피온아미드

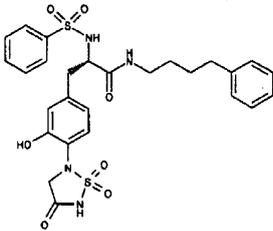
<1830> 염화메틸렌 (3 mL) 중 (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 (70 mg, 0.108 mmol)의 용액에 EDCI (31 mg, 0.162 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 3분 동안 교반하였다. 여기에 n-펜틸아민 (10 mg, 0.119 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 713.

<1831> D. (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-펜틸프로피온아미드

<1832> 보호기를 실시예 51, 단계 B 및 C와 유사하게 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 523. HPLC 체류 시간: 0.94 분 (방법 A).

<1833> 실시예 211

<1834> (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-N-(4-페닐부틸)-프로피온아미드

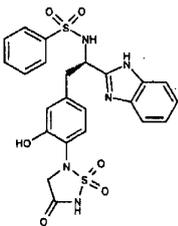


<1835>

<1836> 표제 화합물을 (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 및 4-페닐부틸아민으로부터 실시예 210, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 585. HPLC 체류 시간: 1.27 분 (방법 A).

<1837> 실시예 212

<1838> N-{(S)-1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-벤젠술포나미드



<1839>

<1840> A. (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산

<1841> DMF (5 mL) 중 (S)-2-벤젠술포닐아미노-3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-프로피온산 (110 mg, 0.17 mmol)의 용액에 CsF (130 mg, 0.85 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 1N HCl을 첨가하고, 혼합물을

EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1842> B. (S)-N-(2-아미노페닐)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드

<1843> DMF (5 mL) 중 (S)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온산 (110 mg, 0.2 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.038 mL, 0.22 mmol) 및 HATU (84 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, DMF (1 mL) 중 1,2-디아미노벤젠 (26 mg, 0.24 mmol)의 용액을 첨가하고, 48시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다

<1844> C. N-((S)-1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤젠술폰아미드

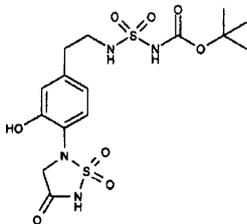
<1845> 아세트산 중 (S)-N-(2-아미노페닐)-2-벤젠술폰닐아미노-3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로피온아미드의 용액을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1846> D. N-((S)-1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤젠술폰아미드

<1847> EtOH/물 (1:1) 10 mL 중 N-((S)-1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸)-벤젠술폰아미드 및 K₂CO₃ (50 mg)의 용액을 10% Pd/C (100 mg) 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제한 후에 동결건조시켜 표제 화합물을 분홍색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 526. HPLC 체류 시간: 0.98 분 (방법 A).

<1848> 실시예 213

<1849> tert-부틸 [(2-[4-(1,1-디옥시도-4-옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-3-히드록시페닐]에틸)아미노]술폰닐]카르바메이트



<1850>

<1851> A. tert-부틸 [(2-[4-(1,1-디옥시도-4-옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-3-벤질옥시페닐]에틸)아미노]술폰닐]카르바메이트

<1852> 표제 화합물을 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 TFA 염 (실시예 67, 단계 A), 클로로술폰닐 이소시아네이트 및 t-부탄올로부터 실시예 55, 단계 D와 유사하게 제조하였다.

<1853> B. tert-부틸 [(2-[4-(1,1-디옥시도-4-옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-3-히드록시페닐]에틸)아미노]술폰닐]카르바메이트

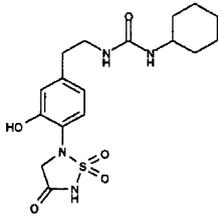
<1854> 보호기를 tert-부틸 [(2-[4-(1,1-디옥시도-4-옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-3-벤질옥시페닐]에틸)아미노]술폰닐]카르바메이트로부터 실시예 67, 단계 C 및 D와 유사하게 제거하였다.

(M-1)⁻ = 449. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (br. s., 9 H) 2.63 (br. s., 2 H) 2.95 (br. s., 2 H) 4.01 (br. s., 2 H) 6.59 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.68 (br. s., 2 H) 7.29 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.98 (br. s., 1 H)

<1855>

<1856> 실시예 214

<1857> 1-시클로헥실-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아



<1858>

<1859> A. 1-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-3-시클로헥실우레아

<1860> 디옥산 5 mL 중 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.25 g, 0.434 mmol) (실시예 67, 단계 A)에 트리에틸아민 (0.12 mL, 0.87 mmol)에 이어 시클로헥실 이소시아네이트 (0.11 mL, 0.87 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 후에 EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 조질의 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 발포체로 수득하였다.

<1861> B. 1-시클로헥실-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아

<1862> 실시예 67, 단계 C 및 D와 유사하게 보호기를 제거하여 표제 화합물의 칼륨염을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00

- 1.11 (m, 1 H) 1.06 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 1.19 - 1.30 (m, 2 H) 1.51 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 1.62 (dd, J=9.09, 4.04 Hz, 2 H) 1.72 (dd, J=12.13, 3.54 Hz, 2 H) 2.59 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.19 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.34 (dd, J=13.89, 6.06 Hz, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 5.70 (br. s., 1 H) 6.67 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 9.81 (br. s., 1 H)

<1863>

<1864> 실시예 215 내지 218

<1865> 하기 화합물을 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 적절한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 214와 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
215	1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-3-페닐-우레아	(M - 1) ⁺ = 391	
216	1-에틸-3-{2-[3-히드록시-1-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아	(M - 1) ⁺ = 343	
217	1-아다만탄-1-일-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아	(M - 1) ⁺ = 447	
218	벤젠술폰닐-N-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아	(M - 1) ⁺ = 453	

실시예	NMR
215	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.66 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 3.31 (d, J=19.20 Hz, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 6.03 - 6.12 (m, 1 H) 6.68 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.87 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=7.96 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H)
216	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.58 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 2.99 (q, J=6.91 Hz, 2 H) 3.18 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 5.76 (br. s., 2 H) 6.64 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 9.44 (br. s., 1 H)
218	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.56 (br. s., 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.56 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.26 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=1.01 Hz, 3 H) 7.75 (br. s., 2 H) 8.94 (s, 1 H)

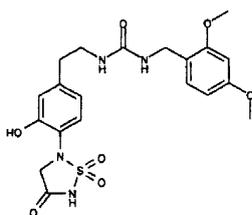
<1866>

<1867>

실시예 219

<1868>

1-(2,4-디메톡시벤질)-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아



<1869>

<1870>

A. 5-[2-히드록시-4-(2-이소시아네이토에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1871>

최소량의 CH₂Cl₂ 중 5-[4-(2-아미노에틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (0.266 g, 0.46 mmol) (실시예 67, 단계 A) 및 디이소프로필에틸아민 (0.177 mL, 1.02 mmol)의 용액을 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해시킨 트리포스겐 (0.051 g, 0.17 mmol)에 30분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1872>

B. 1-(2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-에틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-우레아

<1873>

상기 용액에 CH₂Cl₂ (2 mL) 중 2,4-디메톡시벤질아민 (0.069 mL, 0.46 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.097 mL, 0.555 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 조 혼합물을 증발시키고, EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조

시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

<1874>

C. 1-(2,4-디메톡시-벤질)-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아

<1875>

보호기를 실시예 67, 단계 C 및 D와 유사하게 제거하여 표제 화합물의 칼륨염을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.56 (t,

J=6.95 Hz, 2 H) 3.20 (d, J=19.96 Hz, 1 H) 3.20 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 3.75 (d, J=14.65 Hz, 6 H) 4.01 (s, 2 H) 4.07 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 5.90 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 6.07 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 6.47 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.91 (br. s., 1 H)

<1876>

<1877>

실시예 220 내지 224

<1878>

하기 화합물을 5-[2-히드록시-4-(2-이소시아네이트에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 적절 한 아민을 사용하여 실시예 219와 유사하게 제조하였다. 실시예 224의 경우, Boc 기는 실시예 223으로부터 HCl/디옥산으로 제거하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
220	1-(2-히드록시에틸)-3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레아	(M - 1) ⁺ = 357	
221	3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-1,1-비스-(2-메톡시에틸)-우레아	(M - 1) ⁺ = 429	
222	보르폴린-4-카르복실산 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-아미드	(M - 1) ⁺ = 385	
223	4-(3-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-우레이도)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	(M - 1) ⁺ = 498	
224	1-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-에틸}-3-피페리딘-4-일-우레아	(M - 1) ⁺ = 398	

실시예	NMR
220	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.56 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.04 (q, J=5.98 Hz, 2 H) 3.18 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 3.36 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 4.62 (br. s., 1 H) 5.94 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 5.94 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.60 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.92 - 9.04 (m, 1 H)
221	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.59 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.22 (s, 6 H) 3.28 - 3.39 (m, 2 H) 3.35 (dd, J=7.20, 3.92 Hz, 4 H) 4.01 (s, 2 H) 6.25 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 6.57 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.77 Hz, 1 H)

<1879>

- 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 9.12 (br. s., 1 H)
- 222 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.59 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 6 H) 3.52 (d, $J=5.05$ Hz, 4 H) 4.02 (s, 2 H) 6.55 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 6.59 - 6.66 (m, 2 H) 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)
- 223 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.21 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 1.38 (s, 9 H) 1.52 (s, 1 H) 1.62 (d, 2 H) 2.57 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.69 (t, $J=11.49$ Hz, 2 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 3.15 (dd, $J=6.19, 2.65$ Hz, 1 H) 3.85 (d, $J=13.39$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.48 - 6.57 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 7.26 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 9.04 (br. s., 1 H)
- 224 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.38 (dd, $J=11.75, 3.66$ Hz, 2 H) 1.83 (br. s., 2 H) 2.63 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H) 2.72 (t, $J=11.87$ Hz, 2 H) 3.19 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H) 3.95 (d, $J=13.39$ Hz, 2 H) 4.41 (s, 2 H) 6.65 (dd, $J=8.08, 1.77$ Hz, 2 H) 6.79 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.13 (br. s., 3 H) 9.84 (br. s., 1 H)

<1880>

<1881>

실시예 225 내지 227

<1882>

하기 화합물을 5-[4-(3-아미노프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 74, 단계 A) 및 적절한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 214와 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
225	1-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-3-페닐-우레아	(M - 1) ⁺ = 405	
226	1-시클로헥실-3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-우레아	(M - 1) ⁺ = 411	
227	1-아다만탄-1-일-3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-우레아	(M - 1) ⁺ = 461	

<1883>

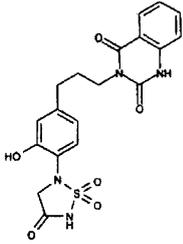
실시예	NMR
225	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.69 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 1.67 (s, 1 H) 3.08 (d, $J=19.45$ Hz, 1 H) 3.08 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 4.05 (s, 2 H) 6.41 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 6.56 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 6.86 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=7.96$ Hz, 2 H) 7.25 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 8.63 (s, 1 H)
226	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.05 - 1.15 (m, 2 H) 1.08 (t, $J=9.73$ Hz, 1 H) 1.20 - 1.31 (m, 2 H) 1.48 - 1.55 (m, 1 H) 1.56 - 1.66 (m, 3 H) 1.61 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 1.73 (d, $J=12.38$ Hz, 2 H) 2.45 (s, 1 H) 2.42 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 2.97 (q, $J=6.57$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 5.66 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 5.74 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H) 6.53 (d, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.24 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)
227	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 1.52 - 1.62 (m, 9 H) 1.86 (d, $J=2.53$ Hz, 6 H) 1.98 (s, 3 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 5.45 (s, 1 H) 5.68 (t, $J=5.56$ Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)

<1884>

<1885>

실시예 228

<1886> 3-{3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온



<1887>

<1888> 표제 화합물을 5-[4-(3-아미노프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 2-이소시아네이트벤조산 에틸 에스테르로부터 실시예 214와 유사하게 제조하였다. 퀴나졸린으로의 고리화는 TMS-에틸 탈보호 단계 동안 일어난다.

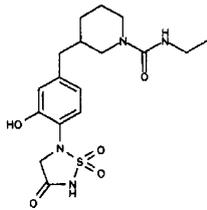
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85 (dq, J=7.71, 7.54 Hz, 2 H) 2.51

- 2.56 (m, 2 H) 3.92 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 6.63 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=15.41, 1.26 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 8.93 (br. s., 1 H) 11.36 (br. s., 1 H)

<1889>

<1890> 실시예 229

<1891> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 에틸아미드



<1892>

<1893> A. 3-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-피페리딘-1-카르복실산 에틸아미드

<1894> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-피페리딘-3-일-메틸페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 192, 단계 A) 및 에틸 이소시아네이트를 사용하여 실시예 214, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<1895> B. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-피페리딘-1-카르복실산 에틸아미드

<1896> 보호기를 실시예 67, 단계 C 및 D와 유사하게 제거하여 표제 화합물의 칼륨염을 제조하였다.

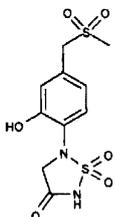
(M - 1) = 395. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J=3.28 Hz, 4 H) 1.25 (br. s., 1 H) 1.53 (br. s., 2 H) 1.61 (br. s., 1 H) 2.25 (br. s., 2 H) 2.38 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 2.63 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.01 (br. s., 2 H) 3.76 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 4.02 (br. s., 2 H) 6.35 (br. s., 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 9.01 (br. s., 1 H)

<1897>

<1898> 실시예 230

<1899> 5-(2-히드록시-4-메탄술포닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1900>

<1901> A. 2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸-1-니트로벤젠
 <1902> DMF 20 mL 중 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (실시예 83, 단계 C) (1.0 g, 3.1 mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡시드 (228 mg, 3.26 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 액체로 수득하였다.

<1903> B. 2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸페닐아민
 <1904> EtOH (80 mL) 중 2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸-1-니트로벤젠 (900 mg, 3.11 mmol)의 교반된 용액에 SnCl₂ (3.53 g, 18.7 mmol)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, EtOH를 감압하에 제거하고, EtOAc를 첨가하였다. 용액을 1N NaOH, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (5:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 액체로 수득하였다.

NMR (CDCl₃): 7.44-7.31 (m, 5H), 6.85 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.72-6.70 (dd, J = 1.77 Hz, 7.83 Hz, 1H), 6.66-6.64 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.95 (s, 3H); (M + 1)⁺ = 260.

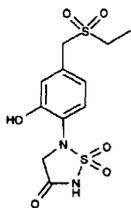
<1905>
 <1906> C. N-술폰모일-N-(2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸페닐)글리신 메틸 에스테르
 <1907> 2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H, I 및 J와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 441.

<1908> D. N-술폰모일-N-(2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸페닐)글리신 메틸 에스테르
 <1909> 염화메틸렌 (5 mL) 중 N-술폰모일-N-(2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸페닐)글리신 메틸 에스테르 (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 mCPBA (130 mg, 0.53 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색빛 오일로 수득하였다.

<1910> E. 5-(2-히드록시-4-메탄술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
 <1911> N-술폰모일-N-(2-벤질옥시-4-메틸술폰닐메틸페닐)글리신 메틸 에스테르로부터 실시예 83, 단계 K 및 L과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 319. HPLC 체류 시간: 0.82 분 (방법 B).

<1912> 실시예 231

<1913> 5-(4-에탄술폰닐메틸-2-히드록시-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

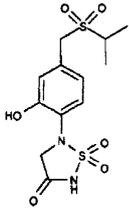


<1914>
 <1915> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 및 나트륨 에탄티올레이트로부터 실시예 230과 유사하게 제조하였다.

NMR (δ, DMSO-d₆): 7.42 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.33 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.3 Hz) (M - 1)⁻ = 333; 고분할 MS (M - 1)⁻ = 333.0224

<1916>
 <1917> 실시예 232

<1918> 5-[2-히드록시-4-(프로판-2-술폰닐메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

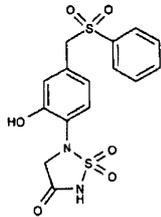


<1919>

<1920> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 및 나트륨 2-프로판티올레이트로부터 실시예 230과 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 347$. HPLC 체류 시간 = 0.52 분 (방법 A).

<1921> 실시예 233

<1922> 5-(4-벤젠술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1923>

<1924> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 및 칼륨 벤젠티올레이트로부터 실시예 230과 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 381$. HPLC 체류 시간: 0.79 분 (방법 A).

<1925> 실시예 234 내지 236

<1926> 하기 화합물은 1 당량의 mCPBA를 산화에 사용하도록 변형시키고 (단계 D) 실시예 230과 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
234	5-(2-히드록시-4-메탄술폰닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 303$	0.77 B
235	5-(4-에탄술폰닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 317$	0.35 A
236	5-[2-히드록시-4-(프로판-2-술폰닐메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 331$	0.54 A

<1927>

<1928> 실시예 237 내지 239

<1929> 하기 화합물을 산화 단계를 생략하고, 벤질 보호기를 마지막 단계에 실시예 85, 단계 I와 유사하게 BBr_3 으로 제거하도록 변형시키고 실시예 230과 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
237	5-(2-히드록시-4-메틸술파닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M-1) ⁻ = 287	1.00 A
238	5-(4-에틸술파닐메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M-1) ⁻ = 301	0.89 A
239	5-(2-히드록시-4-이소프로필술파닐메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M-1) ⁻ = 315	1.03 A

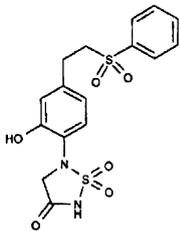
<1930>

<1931>

실시예 240

<1932>

5-[4-(2-벤젠술폰닐에틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1933>

<1934>

A. 5-[4-((E)-2-벤젠술폰닐비닐)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1935>

MeCN (2 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (80 mg, 0.18 mmol), 에틸술폰닐벤젠 (37 mg, 0.22 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg) 및 트리에틸아민 (186 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 15분 동안 120°C에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc에 붓고, 1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 483.

<1936>

B. 5-[4-(2-벤젠술폰닐에틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1937>

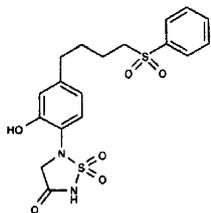
표제 화합물을 5-[4-((E)-2-벤젠술폰닐비닐)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 395. HPLC 체류 시간 = 1.04 분 (방법 A).

<1938>

실시예 241

<1939>

5-[4-(4-벤젠술폰닐부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1940>

<1941>

A. 아세트산 4-페닐술파닐부틸에스테르

<1942>

무수 DMF (20 mL) 중 NaH (60%, 0.91 g, 23 mmol)의 현탁액에 실온에서 DMF (5 mL) 중 벤젠티올 (2.5 g, 22.7 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분 내지 15분 동안 교반하였으며, 이 때 맑은 황색에 되었다. 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시킨 후에 DMF (5 mL) 중 4-브로모부틸아세테이트 (4.5 g, 22.8 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl (50 mL)에 붓고, MTBE (2×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2×)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

<1943> B. 아세트산 4-벤젠술포닐부틸에스테르
 <1944> 마그네슘 모노피옥시프탈레이트 · 6 H₂O (80%, 17 g, 1.2 당량)를 메탄올 (50 mL)에 용해시킨 후에, 아세트산 4-페닐술포닐부틸에스테르 (6.4 g, 28.5 mmol)의 냉각된 (0°C) 혼합물에 빠르게 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 생성된 백색 침전물을 여과 분리하고, CH₂Cl₂로 세정하였다. 여액을 황색 오일로 농축시켰다. 물 (100 mL)을 첨가하고 (이 시점에 pH는 산성임), EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 밝은 오렌지색 오일로 수득하였다.

<1945> C. 4-벤젠술포닐부탄-1-올
 <1946> MeOH (30 mL) 중 아세트산 4-벤젠술포닐부틸에스테르 (6.5 g, 25.3 mmol)의 혼합물에 실온에서 물 (5 mL) 중 NaOH (1.5 g, 37.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물에 1N HCl (40 mL)을 첨가한 후에 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

<1947> D. (4-요오도부탄-1-술포닐)-벤젠
 <1948> CH₂Cl₂ (20 mL) 중 이미다졸 (1.4 g, 20.5 mmol)의 용액에 PPh₃ (5.4 g, 20.5 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 요오드 (5.2 g, 20.5 mmol)를 2 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 후에 4-벤젠술포닐부탄-1-올을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (3×). 유기층을 Na₂S₂O₃의 20% 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (1:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

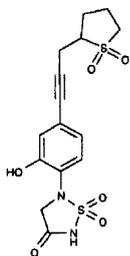
<1949> E. 5-[4-(4-벤젠술포닐부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
 <1950> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (4-요오도부탄-1-술포닐)-벤젠으로부터 실시예 57, 단계 B, C 및 D와 유사하게 제조하였다.

(M - 1)⁺ = 423. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6)

δ ppm 1.49 - 1.60 (m, 4 H) 2.40 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.58 (s, 1 H)
 7.21 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.85 - 7.90 (m, 2 H)

<1951>
 <1952> 실시예 242

<1953> 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1954>
 <1955> A. 2-프로프-2-이닐-테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드
 <1956> THF (5 mL) 중 술폴란 (1.0 g, 8.32 mmol)의 용액에 -78°C에서 n-부틸리튬 (5.7 mL, 헥산 중 1.6M, 9.1 mmol)을 적가하고, 용액을 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. 여기에 THF (5 mL) 중 프로파르길 브로마이드 (992 mg, 8.34 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (6:4)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1957> B. 5-{2-벤질옥시-4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아

졸리딘-3-온

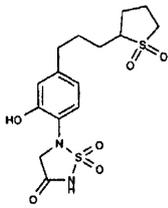
<1958> 글림/물 (9:1) 1 mL 중 2-프로프-2-이닐-테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드 (53 mg, 0.34 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (14 mg), 글림/물 (9:1) 1 mL 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (164 mg, 0.37 mmol)의 용액, 트리에틸아민 (68 mg, 0.67 mmol) 및 CuCl (13 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 장치에서 5분 동안 120℃에서 가열한 후에 EtOAc에 부었다. 혼합물을 1N HCl로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1959> C. 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1960> 염화메틸렌 (5 mL) 중 5-{2-벤질옥시-4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 용액에 BBr₃ (0.35 mL, 염화메틸렌 중 1.0M)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제한 후에 동결건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 383. HPLC 체류 시간 = 0.72 분 (방법 A)

<1961> 실시예 243

<1962> 5-{4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로필]-2-히드록시페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

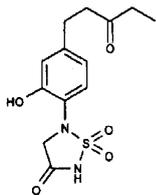


<1963>

<1964> 표제 화합물을 5-{2-벤질옥시-4-[3-(1,1-디옥소테트라히드로티오펜-2-일)-프로프-1-이닐]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 401. HPLC 체류 시간 = 1.24 분 (방법 A).

<1965> 실시예 244

<1966> 5-[2-히드록시-4-(3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1967>

<1968> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-옥소-펜트-1-에닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

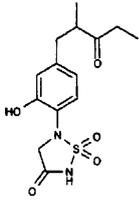
<1969> MeCN (2 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (160 mg, 0.36 mmol), 에틸비닐 케톤 (50 mg, 0.43 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (8 mg)의 용액에 트리에틸아민 (0.5 mL, 3.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 압력 용기 내에서 4시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1970> B. 5-[2-히드록시-4-(3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1971> EtOH/물 (2:5) 7 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-((E)-3-옥소-펜트-1-에닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (130 mg, 0.325 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (53 mg, 0.39 mmol) 및 10% Pd/C (65 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 1 atm에서 수소화시킨 후에 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 311. HPLC 체류 시간: 1.31 분 (방법 A).

<1972> 실시예 245

<1973> 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1974>

<1975> A. 1-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-2-메틸펜탄-3-온

<1976> THF (5 mL) 중 펜탄-3-온 (516 mg, 6 mmol)의 용액에 -78°C에서 LiHMDS (6.6 mL, THF 중 1.0M 용액, 6.6 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 용액을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, THF (5 mL) 중 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (실시예 83, 단계 C) (963 mg, 3 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온하고, 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 10-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1977> B. 1-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-2-메틸펜탄-3-온

<1978> EtOAc (15 mL) 중 1-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-2-메틸펜탄-3-온 (450 mg) 및 Pt/C (22 mg)의 혼합물을 1 atm에서 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1979> C. 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸-3-옥소-펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1980> 표제 화합물을 1-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-2-메틸펜탄-3-온으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.

<1981> D. 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1982> EtOH/물 (1:1) 5 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸-3-옥소-펜틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염의 용액에 테구사 Pd/C 20 mg을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 atm에서 30분 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (아세트니트릴-d3) δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz,

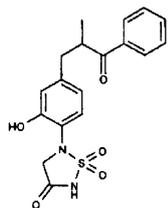
1H), 6.79 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.01 (m, 3H), 0.9 (t, J = 7.33 Hz, 3H). (M - 1)⁺ = 325.

<1983>

<1984> HPLC 체류 시간 = 0.92 분 (방법 A).

<1985> 실시예 246

<1986> 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1987>

<1988> A. (E)-3-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-2-메틸-1-페닐프로페논

<1989> 톨루엔 (75 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (83, 단계 A) (2.57 g, 10 mmol), (1-메틸-2-옥소-2-페닐에틸)-트리페닐포스포늄 브로마이드 (9.5 g, 20 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (3.47 mL, 20 mmol)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 감압

하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 10-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

<1990> B. 3-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-2-메틸-1-페닐프로판-1-온

<1991> EtOAc (8 mL) 중 (E)-3-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-2-메틸-1-페닐프로페논 (200 mg) 및 Pt/C (10 mg)의 혼합물을 1 atm에서 8시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 10-25% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1992> C. 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

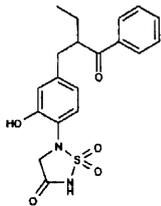
<1993> 표제 화합물을 3-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-2-메틸-1-페닐프로판-1-온으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.

<1994> D. 5-[2-히드록시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<1995> EtOH/물 (1:1) 4 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염 (15 mg)의 용액을 테구사 Pd/C (5 mg) 상에서 15분 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제한 후에 동결건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 373. HPLC 체류 시간 = 1.13 분 (방법 A).

<1996> 실시예 247

<1997> 5-[4-(2-벤조일부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<1998>

<1999> A. 2-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1-페닐부탄-1-온

<2000> THF (2.5 mL) 중 1-페닐부탄-1-온 (203 mg, 1.37 mmol)의 용액에 -78°C에서 LiHMDS (1.62 mL, THF 중 1.0M 용액, 1.62 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, THF (2.5 mL) 중 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (실시예 83, 단계 C) (400 mg, 1.25 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 여기서 1시간 동안 교반한 후에 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 5-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2001> B. 5-[4-(2-벤조일부틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

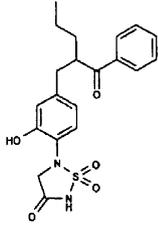
<2002> 표제 화합물을 2-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1-페닐부탄-1-온으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.

<2003> C. 5-[4-(2-벤조일부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2004> EtOH/물 (1:1) 4 mL 중 5-[4-(2-벤조일부틸)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염 (45 mg)의 용액을 테구사 5% Pd/C (7 mg) 상에서 6시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 387. HPLC 체류 시간 = 0.60 분 (방법 C).

<2005> 실시예 248

<2006> 5-[4-(2-벤조일펜틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

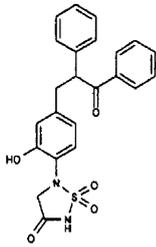


<2007>

<2008> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모페닐-1-니트로벤젠 및 1-페닐펜탄-1-온으로부터 실시예 247과 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 401$.

<2009> 실시예 249

<2010> 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2,3-디페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2011>

<2012> A. (E)-3-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-1,2-디페닐프로페논

<2013> 톨루엔 (50 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (2.57 g, 10 mmol), 1,2-디페닐에타논 (2.35 g, 12 mmol), 피페리딘 (0.6 mL) 및 아세트산 (0.6 mL)의 혼합물을 딘-스타크 조건하에 3시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 6-25% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

<2014> B. 3-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-1,2-디페닐프로판-1-온

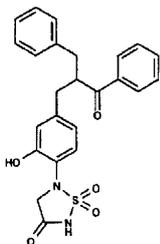
<2015> EtOAc 중 (E)-3-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-1,2-디페닐프로페논 (200 mg)의 용액을 Pt/C (37.5 mg) 상에서 18 시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. $(M+1)^+ = 408$.

<2016> C. 5-[2-히드록시-4-(3-옥소-2,3-디페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2017> 표제 화합물을 3-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-1,2-디페닐프로판-1-온으로부터 실시예 247, 단계 B 및 C와 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 435$. HPLC 체류 시간 = 1.36 (방법 A)

<2018> 실시예 250

<2019> 5-[4-(2-벤질-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



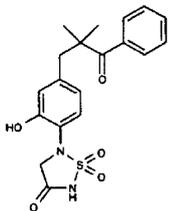
<2020>

<2021> A. 2-벤질-3-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-1-페닐프로판-1-온

<2022> THF (2.5 mL) 중 1,3-디페닐프로판-1-온 (231 mg, 1.1 mmol)의 용액에 -78°C에서 LiHMDS (THF 중 1M, 1.3 mL)

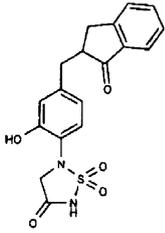
를 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후에, THF (2.5 mL) 중 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (321 mg, 1 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 후에 서서히 실온으로 가온하고, 여기서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, -25℃로 냉각시키고, 포화 염화암모늄의 용액을 적가하였다. 유기상을 포화 염화암모늄 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 고물로 수득하였다.

- <2023> B. 3-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-1,2-디페닐프로판-1-온
- <2024> EtOAc (5 mL) 중 2-벤질-3-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-1-페닐프로판-1-온 (200 mg)의 용액을 5% Pt/C (15 mg) 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 고물로 수득하였다. (M+1)⁺ = 422.
- <2025> C. 5-[4-(2-벤질-3-옥소-3-페닐프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2026> 표제 화합물을 3-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)-1,2-디페닐프로판-1-온으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.
- <2027> D. 5-[4-(2-벤질-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2028> 에탄올/물 (1:1) 4 mL 중 5-[4-(2-벤질-3-옥소-3-페닐프로필)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (40 mg, 0.069 mmol) 및 테구사 5% Pd/C 7 mg의 혼합물을 1 atm에서 8시간 동안 실온에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 1:1 에탄올/물로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에탄올로 4회 스트리핑하고, 생성된 고체를 에테르로 분쇄하고, 건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 449. HPLC 체류 시간 = 0.88 분 (방법 C).
- <2029> 실시예 251
- <2030> 5-[4-(2,2-디메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



- <2031>
- <2032> A. 5-[2-벤질옥시-4-(2,2-디메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2033> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 및 2-메틸-1-페닐프로판-1-온으로부터 실시예 247, 단계 A 및 B와 유사하게 제조하였다.
- <2034> B. 5-[4-(2,2-디메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2035> EtOH/물 (1:1) 4 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-(2,2-디메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염 (60 mg)의 용액을 테구사 5% Pd/C (15 mg) 상에서 30분 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 387. HPLC 체류 시간 = 1.42 분 (방법 A).
- <2036> 실시예 252

<2037> 5-[2-히드록시-4-(1-옥소-인단-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2038>

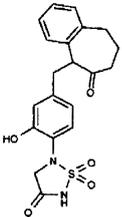
<2039> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 및 1-인다논으로부터 실시예 251과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 371. HPLC 체류 시간 = 1.17 분 (방법 A).

<2040>

실시예 253

<2041>

5-[2-히드록시-4-(6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조시클로헵텐-5-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2042>

<2043> A. 5-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-5,7,8,9-테트라히드로벤조시클로헵텐-6-온

<2044>

THF (5 mL) 중 디이소프로필아민 (0.31 mL, 2.19 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 n-부틸리튬 (헥산 중 1.6M, 1.37 mL, 2.19 mmol)을 적가하고, 용액을 0°C에서 20분 동안 교반한 후에 -78°C로 냉각시켰다. 여기에 2 THF 중 5,7,8,9-테트라히드로벤조시클로헵텐-6-온 (J. Med. Chem. 40, 3516 (1997)) (350 mg, 2.19 mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 후에, THF (2 mL) 중 1-벤질옥시-4-브로모메틸-2-니트로벤젠 (705 mg, 2.19 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 25-75% 구배의 헥산/CH₂Cl₂를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 액체로 수득하였다.

¹H NMR(CDCI₃): 7.72-7.70 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.42-7.11 (m, 8H), 6.92-6.90 (dd, J = 1.27 Hz, 8.08 Hz, 1H), 6.73-6.72 (m, 2H), 5.05-5.04 (d, J = 2.78 Hz, 2H), 4.0-3.96 (t, J = 7.08 Hz, 1H), 3.57-3.51 (q, J = 7.58 Hz, 1H), 3.05-3.01 (q, J = 6.06 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H). (M-1)⁻ = 400.

<2045>

<2046> B. 5-[2-히드록시-4-(6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조시클로헵텐-5-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

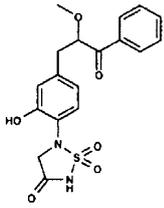
<2047>

표제 화합물을 5-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-5,7,8,9-테트라히드로벤조시클로헵텐-6-온으로부터 실시예 83, 단계 G 내지 L과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 399. HPLC 체류 시간: 1.10 분 (방법 A).

<2048>

실시예 254

<2049> 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

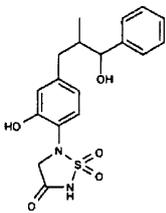


<2050>

<2051> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 및 2-메톡시-1-페닐에타논으로부터 실시예 251과 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 389$. HPLC 체류 시간 = 1.08 분 (방법 A).

<2052> 실시예 255

<2053> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2-메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2054>

<2055> EtOH/물 (1:1) 5 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸-3-옥소-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염 (실시예 246, 단계 C)의 용액에 데구사 Pd/C 15 mg을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 atm에서 4시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $(M-1)^- = 375$.

<2056> 실시예 256 내지 261

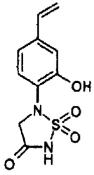
<2057> 하기 화합물을 적절한 케톤으로부터 실시예 255와 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
256	5-[2-히드록시-4-[2-(히드록실페닐메틸)-부틸]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 389$	
257	5-[2-히드록시-4-[2-(히드록시페닐메틸)-펜틸]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 403$	
258	5-[4-(2-벤질-3-히드록시-3-페닐프로필)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 451$	
259	5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2,2-디메틸-3-페닐프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 389$	1.32 A
260	5-[2-히드록시-4-(1-히드록시인단-2-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 373$	1.11 A
261	5-[2-히드록시-4-(3-히드록시-2-메톡시-3-페닐-프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	$(M-1)^- = 391$	0.95 A

<2058>

<2059> 실시예 262

<2060> 5-(2-히드록시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2061>
<2062> A. 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2063> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 81, 단계 A)으로부터 실시예 136, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<2064> B. 5-(2-히드록시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

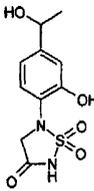
<2065> CH₂Cl₂ (4 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (73 mg, 0.21 mmol)의 용액에 0°C에서 CH₂Cl₂ 중 1M BBr₃ (0.32 mL, 0.32 mmol)을 적가하고, 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (1 mL)로 킨칭한 후에 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 감압하에 농축시키고, 조 잔류물을 용출액으로 0-15% 구배의 EtOH/물을 사용하는 C18 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

(M - H)⁻ = 253; ¹H NMR

(MeOD) δ 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 6.48 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

<2066>
<2067> 실시예 263

<2068> 5-[2-히드록시-4-(1-히드록시에틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



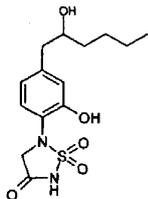
<2069>
<2070> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (실시예 262, 단계 B)의 탈보호로부터의 부가 생성물로 단리하였다.

(M - H)⁻

= 271; ¹H NMR (MeOD) δ 7.3 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H).

<2071>
<2072> 실시예 264

<2073> 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시헥실)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2074>
<2075> A. 5-[2-벤질옥시-4-((E)-헥스-1-에닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2076> DME (3 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (200 mg, 0.45 mmol), 트

랜스-1-헥센-1-일보론산 (77 mg, 0.676 mmol), 수지-결합 PPh₃Pd (692 mg, 로딩 0.13 mmol/g) 및 수성 Na₂CO₃ (0.9 mL, 2M 용액)의 혼합물을 마이크로파 용기에 넣고, 110°C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2077> B. 5-[2-벤질옥시-4-(3-부틸옥시라닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

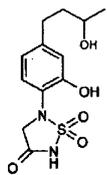
<2078> 아세톤 (10 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(E)-헥스-1-에닐]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (10 mg, 0.275 mmol)의 교반된 용액에 아세톤 중 DMDO (0.56 mM, 4.9 mL, 0.413 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 반응물의 LCMS 결과 원하는 에폭시드로 완전하게 전환된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 농축시켜 (3×) 휘발성 물질 DMDO를 완전히 제거하였다. 잔류 EtOAc를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2079> C. 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시헥실)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2080> EtOAc (5 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(3-부틸옥시라닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (110 mg) 및 Pd(OH)₂ (11 mg)의 혼합물을 1 atm에서 48시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 327. HPLC 체류 시간 = 0.93 분 (방법 A).

<2081> 실시예 265

<2082> 5-[2-히드록시-4-(3-히드록시부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

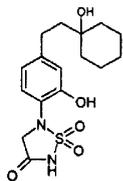


<2083>

<2084> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 부트-3-엔-2-올로부터 실시예 44와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 299. HPLC 체류 시간 = 1.16 분 (방법 B)

<2085> 실시예 266

<2086> 5-[2-히드록시-4-[2-(1-히드록시시클로헥실)-에틸]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

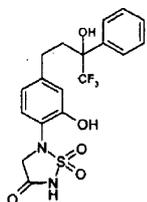


<2087>

<2088> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 1-비닐-시클로헥산올로부터 실시예 44와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 353. HPLC 체류 시간 = 1.35 분 (방법 A).

<2089> 실시예 267

<2090> 5-[2-히드록시-4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-페닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

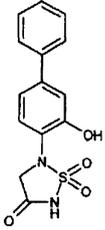


<2091>

<2092> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 1,1,1-트리플루오로-2-페닐-부트-3-엔-2-올로부터 실시예 44와 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 429$. HPLC 체류 시간 = 1.29 분 (방법 A).

<2093> 실시예 268

<2094> 5-(3-히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2095> A. 5-(3-벤질옥시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2097> DME (3 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (200 mg, 0.45 mmol), 페닐보론산 (180 mg, 0.83 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 20 mol%) 및 수성 Na₂CO₃ (0.83 mL, 2M 용액)의 혼합물을 마이크로파 용기에 넣고, 110°C에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2098> B. 5-(3-히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2099> 표제 화합물의 칼륨염을 5-(3-벤질옥시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다.

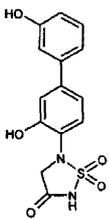
$(M-1)^- = 303$. 1H

NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.11 (t, $J=4.29$ Hz, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 3 H) 7.37 - 7.47 (m, 3 H) 7.48 - 7.51 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H)

<2100>

<2101> 실시예 269

<2102> 5-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2103>

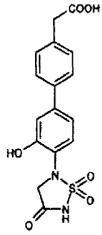
<2104> 표제 화합물의 칼륨염을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페놀로부터 실시예 268과 유사하게 제조하였다. $(M-1)^- = 319$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.14 (s, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.89 - 7.00 (m, 3 H) 7.19 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H)

<2105>

<2106> 실시예 270

<2107> [3'-히드록시-4'-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-바이페닐-4-일]-아세트산



<2108>

<2109> 표제 화합물의 칼륨염을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온, [4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-아세트산 및 수지-결합 PPh₃Pd로부터 실시예 268과 유사하게 제조하였다.

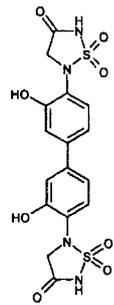
(M -

1) = 361. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.21 (d, J=9.85 Hz, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.17 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=8.08 Hz, 1 H)

<2110>

<2111> 실시예 271

<2112> 5,5'-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온



<2113>

<2114> A. 5,5'-(3,3'-비스-벤질옥시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-2,2'-(2,2'-비스-트리메틸실라닐에틸)-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온

<2115> 표제 화합물을 아연 커플링 반응로부터 소량의 이량체성 부가 생성물로 단리하였다 (예를 들면, 실시예 57, 59, 80 등).

<2116> B. 5,5'-(3,3'-비스-벤질옥시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온

<2117> THF (5 mL) 중 5,5'-(3,3'-비스-벤질옥시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-2,2'-(2,2'-비스-트리메틸실라닐에틸)-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온 (0.55 g, 0.47 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF의 1.0M 용액 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1N HCl 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기상을 1N HCl 및 포화 NaCl로 세척하였다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 부분적으로 감압하여 제거하였다. 에테르 및 헥산을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하여 오렌지색 분말로 표제 화합물을 수득하였다.

<2118> C. 5,5'-(3,3'-디히드록시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온

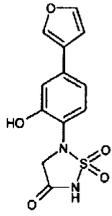
<2119> 표제 화합물의 2칼륨염을 5,5'-(3,3'-비스-벤질옥시바이페닐-4-일)-1,1,1',1'-테트라옥소-1,1',2,2',5,5'-디티아디아졸리딘-3,3'-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.39 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.15 (s, 4H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.15 (s, 4 H) 6.85 (s, 2 H) 7.00 (s, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 2 H)

<2120>

<2121> 실시예 272

<2122> 5-(4-푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2123>

<2124> A. 5-(2-벤질옥시-4-푸란-3-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2125> 글림/물 (9:1) 6 mL 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (163 mg, 0.37 mmol), 푸란-3-보론산 (62 mg, 0.550 mmol), 칼륨 포스페이트 (235 mg, 1.1 mmol) 및 팔라듐 dppf (9 mg, 0.011 mmol)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 25분 동안 120°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 1N HCl 및 포화 NaCl로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 반-고체를 수득하였으며, 이를 용출액으로 0-60% 구배의 물/아세토니트릴을 사용하는 C₁₈ 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수성상을 동결건조시켜 표제 화합물을 흡습성 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.1 (s,

1H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.1 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.9 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 2H); (M - 1)⁺ = 383.

<2126>

<2127> B. 5-(4-푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2128> EtOH (1 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-푸란-3-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (73 mg, 0.190 mmol)의 용액에 수성 중탄산칼륨 (0.190 mmol) 및 물 (4 mL)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 10% Pd/C (7 mg) 상에서 4시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 동결건조시켜 표제 화합물의 칼륨염을 어두운색 분말로 수득하였다.

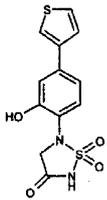
mp = 230-235°C, ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 8.0 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.0 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.8 (d, 2.0 Hz, 1H), 4.0 (s, 1H); (M - 1)⁺ = 293.

<2129>

<2130> 실시예 273

<2131> 5-(2-히드록시-4-티오펜-3-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2132>

<2133> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 티오펜-3-보론산을 사용하여 실시예 272와 유사하게 제조하였다.

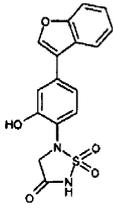
¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 9.68 (br s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.32 (s, 2H); (M - 1)⁺ = 309.

<2134>

<2135> 실시예 274

<2136> 5-(4-벤조푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2137>

<2138> A. 트리플루오로메탄술폰산 벤조푸란-3-일 에스테르

<2139> 염화메틸렌 (30 mL) 중 벤조푸란-3-온 (500 mg, 3.73 mmol)의 용액에 -20°C에서 트리에틸아민 (1.13 g, 11.2 mmol)을 첨가한 후에 염화메틸렌 (5 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.58 g, 5.59 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반한 후에 8% NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 30°C 미만의 온도에서 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2140> B. 3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조푸란

<2141> THF 중 트리플루오로메탄술폰산 벤조푸란-3-일 에스테르 (단계 A로부터의 양의 절반)의 용액에 트리에틸아민 (732 mg, 7.23 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란 (3.2 mL, a THF 중 1.0M, 3.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (76 mg, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건하에 3분 동안 150°C에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류 오일을 용출액으로 헥산/EtOAc (9:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2142> C. 5-(4-벤조푸란-3-일-2-벤질옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

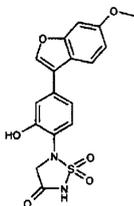
<2143> DMF (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (80 mg, 0.18 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조푸란 (44 mg, 0.18 mmol), Cs₂CO₃ (235 mg, 0.72 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (8 mg)의 혼합물을 80°C에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2144> D. 5-(4-벤조푸란-3-일-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2145> 표제 화합물을 5-(4-벤조푸란-3-일-2-벤질옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 343. HPLC 체류 시간 = 0.73 분 (방법 A).

<2146> 실시예 275

<2147> 5-[2-히드록시-4-(6-메톡시벤조푸란-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

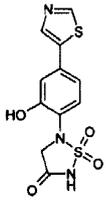


<2148>

<2149> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 6-메톡시벤조푸란-3-온으로부터 실시예 274와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 373. HPLC 체류 시간 = 1.09 분 (방법 A).

<2150> 실시예 276

<2151> 5-(2-히드록시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2152>

<2153> A. 5-트리부틸스탄나닐-2-트리메틸실라닐티아졸

<2154> 에테르 (60 mL) 중 n-BuLi (헥산 중 2.5M, 6.0 mL, 15 mmol)의 용액에 -78°C에서 에테르 (20 mL) 중 2-(트리메틸실릴)티아졸 (2.0 mL, 12.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후에 에테르 (25 mL) 중 트리부틸주석 클로라이드 (4.04 mL, 15 mmol)를 적가하고, -78°C에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.41 (s, 9H), 0.90 (t, J = 8 Hz, 9H), 1.14 (q, 6H), 1.13 (q, 6H), 1.54 (m, 6H), 8.06 (s, 1H); (M + 1)⁺ = 447.

<2155>

<2156> B. 5-트리부틸스탄나닐티아졸

<2157> THF 중 5-트리부틸스탄나닐-2-트리메틸실라닐티아졸 (4.0 g, 9.0 mmol)의 용액에 HCl (1.0N, 3 mL)을 서서히 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하고, 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. (M+1)⁺ = 375.

<2158> C. 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2159> MeCN (8 mL) 중 5-트리부틸스탄나닐티아졸 (515 mg, 1.38 mmol)의 용액에 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (500 mg, 0.919 mmol), Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.046 mmol) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (70 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 18시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 불용성 물질을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (1:1)를 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 9H), 1.01 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 5H) 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); (M + 1)⁺ = 502.

<2160>

<2161> D. 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2162> THF (5 mL) 중 PS-이소시아네이트 수지 (2.0 g)의 혼합물에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1.0M, 2.17 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과 분리하고, 여액을 THF (1 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (272 mg, 0.543 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 MeOH/EtOAc로 용출하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. (M+1)⁺ = 402.

<2163> E. 5-(2-히드록시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2164> EtOH (2.5 mL) 및 물 (22.5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-5-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (87 mg, 0.217 mmol)의 용액에 10% Pd/C (100 mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 대기하에 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (CH₃CN/물/0.1%

TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD) δ 4.37 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H); (M - 1)⁺ = 310.

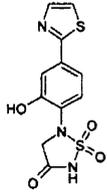
<2165>

<2166>

실시예 277

<2167>

5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2168>

<2169>

A. 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2170>

Et₂O (1 mL) 중 n-BuLi (헥산 중 2.5M, 0.44 mL, 1.1 mmol)의 용액에 -78℃에서 2-(트리메틸실릴)티아졸 (0.16 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 아연 클로라이드 (Et₂O 중 1.0M, 3.0 mL, 3.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 에테르를 감압하에 제거한 후에, THF (1 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (250 mg, 0.46 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.046 mmol)의 용액을 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1N HCl로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 9H), 0.83 (m, 2H),

3.51 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 6H) 7.48 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 4 Hz, 1H); (M + 1)⁺ = 502.

<2171>

<2172>

B. 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2173>

표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 276과 유사하게 제조하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. (M+1)⁺ = 402.

<2174>

C. 5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2175>

CH₂Cl₂ (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (50 mg, 0.125 mmol)의 현탁액에 -10℃에서 BBr₃ (CH₂Cl₂ 중 1.0M, 0.68 mL)을 적가하였다. 황색 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 수성층을 분리하고, 1N NaOH로 중화시켰다. 물을 감압하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR

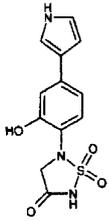
(D₂O) δ 4.45 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.61 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4 Hz, 1H); (M - 1)⁺ = 310.

<2176>

<2177>

실시예 278

<2178> 5-[2-히드록시-4-(1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2179>

<2180> A. 5-[2-벤질옥시-4-(1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2181> DME (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.225 mmol)의 용액에 1-트리이소프로필실릴피롤-3-보론산 (120 mg, 0.450 mmol), Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol) 및 Na₂CO₃ (2M 수용액) 0.5 mL를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 장치에서 5분 동안 120°C에서 가열하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 용출액으로 10-50% 구배의 MeCN/물을 사용하는 역상 MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 538.

<2182> B. 5-[2-히드록시-4-(1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

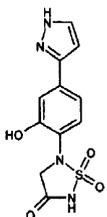
<2183> EtOH/EtOAc (1:1) 10 mL 중 Pd/C (10 mg)의 슬러리에 EtOH 중 5-[2-벤질옥시-4-(1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 대기하에 18시간 동안 교반한 후에, 셀라이트 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. (M-1)⁻ = 448.

<2184> C. 5-[2-히드록시-4-(1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2185> MeCN (10 mL) 중 5-[2-히드록시-4-(1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 용액에 HF-피리딘 (0.2 mL, 2.23 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TMSOMe (5 mL)를 첨가하여 반응하지 않은 HF를 소비시키고, 조 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 1-40% MeCN/H₂O를 사용하는 역상 MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 292.

<2186> 실시예 279

<2187> 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2188>

<2189> A. 1-벤질옥시메틸-1H-피라졸

<2190> THF (100 mL) 중 피라졸 (4.92 g, 72.2 mmol)의 용액에 -78°C에서 n-BuLi (28.9 mL, hex산 중 2.5M)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 후에 다시 -78°C로 냉각시키고, 이어서 Bom-Cl (11.3 g, 72.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 1N NaOH (25 mL)를 잔류 고체에 첨가하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 25-50% 구배의 MeCN/물을 사용하는 역상-MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2191> B. 1-벤질옥시메틸-1H-피라졸-3-보론산

<2192> THF (5 mL) 중 1-벤질옥시메틸-1H-피라졸 (200 mg, 1.06 mmol)의 용액에 0°C에서 n-BuLi (0.51 mL, THF 중

2.5M, 1.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 트리메틸 보레이트 (551 mg, 5.3 mmol)를 적가한 후에, 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 밝은 황색 용액을 1N HCl (12.8 mL)로 산성화시키고, THF를 감압하에 제거하였다. 수성상을 용출액으로 0-60% 구배의 MeCN/물을 사용하는 역상 MPLC에 의해 정제하였다. 용매를 침전물이 형성될 때까지 농축시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 고체를 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2193> C. 5-[2-벤질옥시-4-(1-벤질옥시메틸-1H-피라졸-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

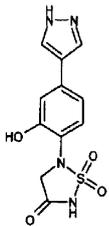
<2194> 마이크로파 용기 내의 DME (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.225 mmol)의 용액에 1-벤질옥시메틸-1H- 피라졸-3-보론산 (104 mg, 0.450 mmol), Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol) 및 Na₂CO₃ (2M 수용액) 0.45 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 장치에서 5분 동안 120 °C에서 가열하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 용출액으로 10-50% 구배의 MeCN/물을 사용하는 역상 MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2195> D. 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2196> EtOH/물 (1:1) 10 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-(1-벤질옥시메틸-1H-피라졸-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 용액을 10% Pd/C (15 mg) 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOH/HOAc (3:1)에 다시 용해시키고, 10% Pd/C 상에서 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 293.

<2197> 실시예 280

<2198> 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2199> A. 5-[2-벤질옥시-4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

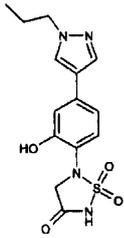
<2201> DME (3 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.225 mmol), 4-피라졸보론산 (87 mg, 0.45 mmol), 수지-결합 PPh₃Pd (346 mg, 로딩 0.13 mmol/g) 및 수성 Na₂CO₃ (0.45 mL, 2M 용액)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 30분 동안 110°C에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 역상 MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2202> B. 5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2203> EtOH/EtOAc (1:1) 3 mL 중 5-[2-벤질옥시-4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (50 mg) 및 Pd(OH)₂ (5 mg)의 혼합물을 1 atm에서 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 293. HPLC 체류 시간 = 0.88 분 (방법 A).

<2204> 실시예 281

<2205> 5-[2-히드록시-4-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2206>

<2207> A. 5-[2-벤질옥시-4-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2208> DME (3 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.225 mmol), 1-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (106 mg, 0.45 mmol), 수지-결합 PPh₃Pd (177 mg, 로딩 0.13 mmol/g) 및 수성 Na₂CO₃ (0.45 mL, 2M 용액)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 10분 동안 110°C에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2209> B. 5-[2-히드록시-4-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2210> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 280, 단계 B와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 335. HPLC 체류 시간 = 0.87 분 (방법 A).

<2211> 실시예 282 내지 283

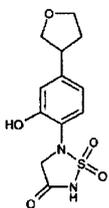
<2212> 하기 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 적절하게 치환된 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 실시예 281과 유사하게 제조하였다.

실시예	화학적 명칭	MS (m/z)	체류 시간 (분) 방법
282	5-[2-히드록시-4-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M-1) ⁻ = 349	0.98 A
283	5-[2-히드록시-4-[1-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-4-일]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온	(M-1) ⁻ = 363	0.83 A

<2213>

<2214> 실시예 284

<2215> 5-[2-히드록시-4-(테트라히드로푸란-3-일)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

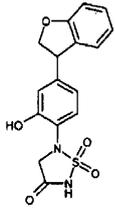


<2216>

<2217> 표제 화합물을 실시예 272의 환원 단계로부터의 부가 생성물로 단리하였다. (M-1)⁻ = 297. HPLC 체류 시간 = 0.64 분 (방법 A).

<2218> 실시예 285

<2219> 5-[4-(2,3-디히드로벤조푸란-3-일)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2220>

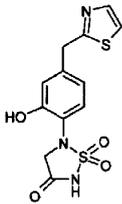
<2221> 표제 화합물을 실시예 274의 환원 단계로부터의 부가 생성물로 분리하였다. (M-1)⁻ = 345. HPLC 체류 시간 = 1.04 분 (방법 A).

<2222>

실시예 286

<2223>

5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2224>

<2225> A. (3-벤질옥시-4-니트로페닐)-티아졸-2-일-메탄올

<2226>

에테르 (8 mL) 중 n-BuLi (1.9 mL, 헥산 중 2.5M)의 용액에 -78°C에서 2-브로모티아졸 (0.34 mL, 3.80 mmol)을 적가하였다. 황색 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, THF (2 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (83, 단계 A) (0.81 g, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 보라색 현탁액을 포화 NH₄Cl 용액 (50 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M+1)⁺ = 343.

<2227>

B. 2-벤질옥시-4-티아졸-2-일메틸페닐아민

<2228>

HOAc/EtOH (3:1, 8 mL) 중 (3-벤질옥시-4-니트로페닐)-티아졸-2-일-메탄올 (0.62 g, 1.81 mmol)의 용액에 철 분말 (0.30 g, 5.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하고, 침전물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, CH₂Cl₂로 추출하고, 다시 여과하였다. 조 물질을 용출액으로 10-60% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (M+1)⁺ = 297.

<2229>

C. 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2230>

표제 화합물을 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 416.

<2231>

D. 5-(2-히드록시-4-티아졸-2-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2232>

CH₂Cl₂ (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-티아졸-2-일메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (20 mg, 0.05 mmol)의 현탁액에 -10°C에서 BBr₃ (0.2 mL, CH₂Cl₂ 중 1.0M)을 첨가하고, 황색 혼합물을 -10°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, 수성층을 1N NaOH를 사용하여 pH = 7로 중화시켰다. 이어서, 수성층을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (CH₃CN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR

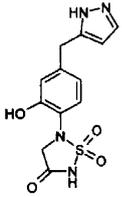
(MeOD) δ 4.16 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4 Hz, 1H); (M - 1)⁻ = 324.

<2233>

<2234>

실시예 287

<2235> 5-[2-히드록시-4-(2H-피라졸-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2236>
<2237> A. (2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-메탄올

<2238> THF (4 mL) 중 1-벤질옥시메틸-1H-피라졸 (실시예 279, 단계 A) (278 mg, 1.48 mmol)의 용액에 -78°C에서 n-BuLi (헥산 중 2.5M, 0.60 mL, 1.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반한 후에, THF (4 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로벤즈알데히드 (실시예 83, 단계 A) (315 mg, 1.23 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후에 EtOAc 및 수성 NH₄Cl 사이에 분배하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로 수득하였다. (M+1) = 446, (M+HCO₂⁻) = 490.

<2239> B. 1-벤질옥시메틸-5-[(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-메틸]-1H-피라졸

<2240> CH₂Cl₂ 중 (2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-메탄올 (392 mg, 0.881 mmol), TBSOTf (0.25 mL, 1.09 mmol) 및 2,6-루티딘 (0.153 mL, 1.32 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2241> C. 2-벤질옥시-4-[(2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-메틸]-페닐아민

<2242> 표제 화합물을 1-벤질옥시메틸-5-[(3-벤질옥시-4-니트로페닐)-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-메틸]-1H-피라졸로부터 실시예 246, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

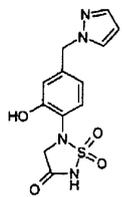
<2243> D. 5-[2-히드록시-4-(2H-피라졸-3-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2244> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-[(2-벤질옥시메틸-2H-피라졸-3-일)-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-메틸]-페닐아민 으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 L과 유사하게 제조하였다.

(M + 1)⁺ = 309, (M - 1)⁻ = 307; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.40 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (s, 2H).

<2245>
<2246> 실시예 288

<2247> 5-(2-히드록시-4-피라졸-1-일메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2248>
<2249> A. 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1H-피라졸

<2250> MeCN (5 mL) 중 피라졸 (93 mg, 1.4 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1.30 mmol) 및 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (실시예 83, 단계 C) (193 mg, 0.599 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 피라졸 (500 mg, 7.34 mmol) 및 K₂CO₃ (200 mg, 1.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15시간 더 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2251> B. 2-벤질옥시-4-피라졸-1-일메틸-페닐아민
 <2252> 표제 화합물을 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-1H-피라졸로부터 실시예 246, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

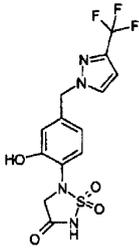
<2253> C. 5-(2-히드록시-4-피라졸-1-일메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
 <2254> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-피라졸-1-일메틸-페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 L과 유사하게 제조하였다.

(M + 1)⁺ = 309, (M - 1)⁻ = 307; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.57

(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.20 (s, 2H).

<2255>
 <2256> 실시예 289

<2257> 5-[2-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2258>
 <2259> A. 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸

<2260> DMF (8 mL) 중 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸 (632 mg, 4.65 mmol) 및 2-벤질옥시-4-브로모메틸-1-니트로벤젠 (1.0 g, 3.1 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (642 mg, 4.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. (M+1)⁺ = 378.

<2261> B. 5-[2-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

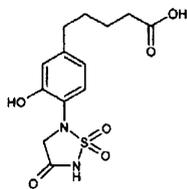
<2262> 표제 화합물을 1-(3-벤질옥시-4-니트로벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸로부터 실시예 288, 단계 B 및 C와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (DMSO) δ 4.03 (s, 2H), 5.30 (s,

2H), 6.69-7.73 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.29 (br, 1H); (M - 1)⁻ = 375.

<2263>
 <2264> 실시예 290

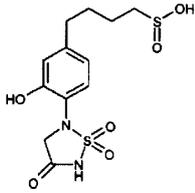
<2265> 5-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-펜탄산



<2266>
 <2267> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 펜트-4-엔산으로부터 실시예 44와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 327.

<2268> 실시예 291

<2269> 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부탄-1-술폰산



<2270>

<2271> A. 아세트산 4-벤질술폰과닐부틸 에스테르

<2272> DMF (5 mL) 중 NaH (0.45 g, 미네랄 오일 중 60%, 11.1 mmol)의 현탁액에 벤질머캡탄 (1.43 mL, 11.03 mmol)을 첨가하고, 생성된 황색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 냉각시킨 후에, 아세트산 4-브로모부틸 에스테르 (2.2 g, 11.2 mmol)를 적가하였다 (발열성). 혼합물을 실온으로 가온하고, 1N HCl (35 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 MTBE로 추출하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산 (4:1)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<2273> B. 아세트산 4-페닐메탄술폰포닐부틸 에스테르

<2274> 염화메틸렌 (50 mL) 중 아세트산 4-벤질술폰과닐부틸 에스테르 (2.5 g, 10.4 mmol)의 용액에 0°C에서 mCPBA (5.0 g, 70%)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<2275> C. 4-페닐메탄술폰포닐부탄-1-올

<2276> MeOH (20 mL) 중 아세트산 4-페닐메탄술폰포닐부틸 에스테르 (1.6 g, 5.93 mmol)의 용액에 NaOH (6.0 ml, 1.0N)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. MeOH를 감압하에 제거하고, 수성 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<2277> D. (4-요오도부탄-1-술폰닐메틸)-벤젠

<2278> 염화메틸렌 (10 mL) 중 요오드 (1.2 g, 4.5 mmol), 이미다졸 (0.34 g, 4.4 mmol) 및 Ph₃P (1.2 g, 4.4 mmol)의 혼합물에 4-페닐메탄술폰포닐부탄-1-올 (0.99 g, 4.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 생성된 오일을 EtOAc에 용해시키고, 포화 나트륨 티오술폰레이트 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 에테르로 세척하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<2279> E. 5-[2-벤질옥시-4-(4-페닐메탄술폰포닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2280> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (4-요오도부탄-1-술폰닐메틸)-벤젠으로부터 실시예 57, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<2281> F. 5-[2-벤질옥시-4-(4-페닐메탄술폰포닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2282> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(4-페닐메탄술폰포닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 57, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<2283> G. 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부탄-1-술폰산

<2284> EtOH (1 mL)/물 (10 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(4-페닐메탄술폰포닐부틸)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (450 mg), 10% Pd/C (400 mg) 및 KHCO₃ (1.6 mL, 0.52M)의 혼합물을 1 atm에서 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 1N HCl로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

(M - 1)⁻ = 347 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm

1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, J=7.67, 7.67, 7.52, 7.20 Hz, 3 H) 1.79 - 1.85 (m, 2 H)
2.43 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.56 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.08 Hz, 1 H)

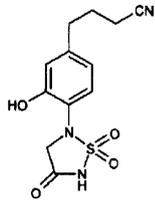
<2285>

<2286>

실시예 292

<2287>

4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부티로니트릴



<2288>

<2289>

A. 4-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-부티로니트릴

<2290>

DMF (2 mL) 중 4-브로모부티로니트릴 (0.074 mL, 0.75 mmol)의 용액에 리케(Rieke) 아연 (0.9 mmol) 및 촉매량의 NaI를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 P(o-톨릴)₃ (22.8 mg, 15 mol%), Pd₂(dba)₃ (13.7 mg, 3 mol%) 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (272 mg, 0.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-15% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2291>

B. 4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부티로니트릴

<2292>

THF (4 mL) 중 4-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-부티로니트릴 (45.7 mg, 0.094 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF의 1M 용액 0.188 mL를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 1N HCl에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-30% 구배의 EtOH/물을 사용하는 역상 바이오타지에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2293>

C. 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부티로니트릴

<2294>

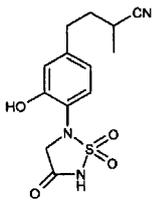
에탄올 (30 mL) 중 4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-부티로니트릴 (30 mg)의 용액을 10% Pd/C 상에서 1시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 1 당량의 KHCO₃을 첨가하여 이를 칼륨염으로 전환시켰다. (M-1)⁻ = 294.

<2295>

실시예 293

<2296>

4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸-부티로니트릴



<2297>

<2298>

A. (E)-4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸-부트-3-엔니트릴

<2299>

THF (3 mL) 중 2-메틸-부트-3-엔니트릴 (18 mg, 0.225 mmol), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (50 mg, 0.113 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.023 mmol) 및 트리에틸아민 (11 mg, 0.107

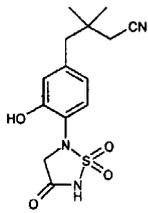
mmol)의 혼합물을 마이크로파 용기에 넣고, 110℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2300> B. 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸-부티로니트릴

<2301> EtOAc/EtOH (3 mL) 중 (E)-4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-2-메틸-부트-3-엔니트릴 (10 mg) 및 Pd(OH)₂ (1 mg)의 혼합물을 1 atm에서 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 1N HCl로 세척하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 308. HPLC 체류 시간 = 0.78 분 (방법 A).

<2302> 실시예 294

<2303> 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-3,3-디메틸부티로니트릴



<2304>
<2305> A. 톨루엔-4-술폰산 3-시아노-2,2-디메틸프로필 에스테르

<2306> DMSO (15 mL) 중 톨루엔-4-술폰산 3-톨루엔-4-술폰닐옥시-2,2-디메틸프로필 에스테르 (5.0 g, 12.1 mmol)의 용액에 KCN (789 mg, 12.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물에 붓고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여액을 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2307> B. 4-요오도-3,3-디메틸부티로니트릴

<2308> 마이크로파 용기 내의 DMF (1 mL) 중 톨루엔-4-술폰산 3-시아노-2,2-디메틸 프로필 에스테르 (132 mg, 0.494 mmol)의 용액에 NaI (150.1 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 장치에서 10분 동안 150℃에서 가열하였다. 용액을 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<2309> C. 4-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-3,3-디메틸부티로니트릴

<2310> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 4-요오도-3,3-디메틸부티로니트릴로부터 실시예 292, 단계 A와 유사하게 제조하였다.

<2311> D. 4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-3,3-디메틸부티로니트릴

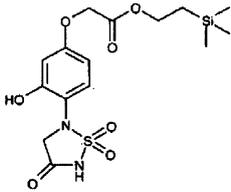
<2312> THF 중 PS-이소시아네이트 수지 (100 mg)의 현탁액에 TBAF (THF 중 1M, 0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과 분리하고, TBAF 용액을 THF (5 mL) 중 4-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-페닐}-3,3-디메틸부티로니트릴 (25 mg, 0.047 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 1N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2313> E. 4-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-3,3-디메틸-부티로니트릴

<2314> EtOAc (5 mL) 중 4-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페닐]-3,3-디메틸부티로니트릴 (25 mg) 및 Pd(OH)₂ (25 mg)의 혼합물을 1 atm에서 6시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 322.

<2315> 실시예 295

<2316> [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르



<2317>
<2318> A. 2-트리메틸실라닐에틸 (3-벤질옥시-4-니트로페녹시)아세테이트

<2319> DMF (40 mL) 중 2-트리메틸실라닐에틸 브로모아세테이트 (J. Org. Chem. 51,1537 (1986)) (13.72 g, 56.0 mmol), 3-벤질옥시-4-니트로페놀 (EP 출원 095121) (13.38 g, 55.9 mmol) 및 탄산칼륨 (15.46 g, 112 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 물로 1회 추출하고, 염수로 5회 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻은 갈색 액체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

<2320>
<2321> B. 2-트리메틸실라닐에틸 (4-아미노-3-벤질옥시페녹시)아세테이트

<2322> EtOAc (50 mL) 중 2-트리메틸실라닐에틸 (3-벤질옥시-4-니트로페녹시)아세테이트 (5.0 g) 및 5% Pt/C (500 mg)의 혼합물을 1 atm에서 3시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과 분리하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31 (m, 5H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.94 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

<2323>
<2324> C. [3-벤질옥시-4-(메톡시카르보닐메틸아미노)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르

<2325> DMF (25 mL) 중 2-트리메틸실라닐에틸 (4-아미노-3-벤질옥시페녹시)아세테이트 (4.56 g, 12.2 mmol) 및 탄산칼륨 (3.37 g, 24.4 mmol)의 혼합물에 메틸 브로모아세테이트 (1.87 g, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 이를 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 물 (1×), 염수 (5×)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2326> D. 메틸 N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)-N-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]술폰닐}글리시네이트

<2327> 염화메틸렌 (50 mL) 중 클로로술폰일 이소시아네이트 (2.55 g, 18 mmol)의 빙냉 용액에 염화메틸렌 (5 mL) 중 t-부탄올 (1.33 g, 18 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반한 후에 다시 0°C로 냉각시켰다. 여기에 염화메틸렌 (15 mL) 중 [3-벤질옥시-4-(메톡시카르보닐메틸아미노)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르 (5.35 g, 12 mmol) 및 트리에틸아민 (2.07 g, 20.4 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 EtOAc/헥산 (3:7)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2328> E. 메틸 N-(아미노술폰닐)-N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)글리시네이트

<2329> HCl/디옥산 (3 mL, 4.0M) 중 메틸 N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)-N-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]술폰닐}글리시네이트 (50 mg, 0.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2330> F. [3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르

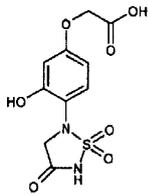
<2331> THF 중 메틸 N-(아미노술포닐)-N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)글리시네이트의 용액에 THF 중 칼륨 t-부톡시드 (1.1 당량)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2332> G. [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르

<2333> 물 중 [3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산 2-트리메틸실라닐에틸 에스테르의 용액을 10% Pd/C 상에서 48시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하고, 수성 분획을 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다. (M-1)⁻ = 401 . HPLC 체류 시간 = 1.24 분 (방법 A).

<2334> 실시예 296

<2335> [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산



<2336>

<2337> A. N-(아미노술포닐)-N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)글리신

<2338> TFA/염화메틸렌 (1:1) 20 mL 중 메틸 N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)-N-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]술포닐)글리시네이트 (1.15 g, 1.84 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고, 용매를 증발시켜 (4×) 표제 화합물을 수득하였다.

<2339> B. [3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-아세트산

<2340> 표제 화합물을 N-(아미노술포닐)-N-(2-(벤질옥시)-4-{2-옥소-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에톡시}페닐)글리신으로부터 단계 F에서 2 당량의 칼륨 t-부톡시드를 사용하도록 변형시키고 실시예 295, 단계 F 및 G와 유사하게 제조하였다.

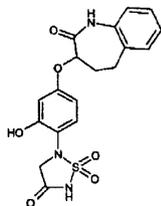
mp = 185-

188° C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.87 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (s, 2H); (M - 1)⁻ = 301.

<2341>

<2342> 실시예 297

<2343> 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온

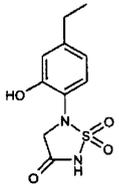


<2344>

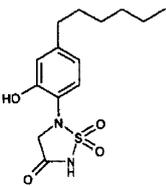
<2345> A. 3-(3-벤질옥시-4-니트로페녹시)-1,3,4,5-테트라히드로벤조[b]아제핀-2-온

<2346> MeCN (10 mL) 중 3-벤질옥시-4-니트로페놀 (2.45 g, 10 mmol), 3-브로모-1,3,4,5-테트라히드로벤조[b]아제핀-2-온 (2.4 g, 10 mmol) 및 탄산칼륨 (3.1 g, 23 mmol)의 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 냉각시에 침전물이 형성되었다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, EtOAc로부터 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다. mp = 188 내지 189°C.

- <2347> B. 3-(4-아미노-3-벤질옥시페녹시)-1,3,4,5-테트라히드로벤조[b]아제핀-2-온
- <2348> EtOAc/MeOH (1:1) 50 mL 중 3-(3-벤질옥시-4-니트로페녹시)-1,3,4,5-테트라히드로벤조[b]아제핀-2-온 (3.0 g, 7.4 mmol)의 용액을 산화백금 상에서 2.5시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <2349> C. [2-벤질옥시-4-(2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일옥시)-페닐아미노]-아세트산 에틸 에스테르
- <2350> THF (5 mL) 중 3-(4-아미노-3-벤질옥시페녹시)-1,3,4,5-테트라히드로벤조[b]아제핀-2-온 (7.4 mmol) 및 에틸 글리옥실레이트 (1.44 mL, 7.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH/HOAc (9:1) 38 mL로 희석한 후에, NaCNBH₃ (0.91 g, 14 mmol)을 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하여 제거하고, 잔류물을 물로 분쇄하였다. 고체를 용출액으로 33-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <2351> D. 3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온
- <2352> 표제 화합물을 [2-벤질옥시-4-(2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일옥시)-페닐아미노]-아세트산 에틸 에스테르로부터 실시예 83, 단계 I, J 및 K와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 492.
- <2353> E. 3-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온
- <2354> EtOH/HOAc (2:1) 30 mL 중 3-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-페녹시]-1,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]아제핀-2-온 (244 mg)의 용액을 Pd/C (100 mg) 상에서 4시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류 고체를 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 402.
- <2355> 실시예 298
- <2356> 5-(4-에틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



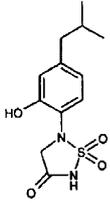
- <2357>
- <2358> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-비닐페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 환원 (실시예 262, 단계 A)으로부터 실시예 55, 단계 K와 유사하게 제조하였다. LC 체류 시간 = 0.85 (방법 A). (M-H)⁻ = 255.
- <2359> 실시예 299
- <2360> 5-(4-헥실-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



- <2361>
- <2362> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-((E)-헥스-1-에닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 환원 (실시예 264, 단계 A)으로부터 실시예 280, 단계 B와 유사하게 제조하였다. (M-H)⁻ = 311. HPLC 체류 시간 = 1.33 분 (방법 A).

<2363> 실시예 300

<2364> 5-(2-히드록시-4-이소부틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2365>

<2366> A. 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2367> DME (3 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (150 mg, 0.338 mmol) 및 2,2-디메틸에테닐보론산 (67 mg, 0.670 mmol), 수지-결합 PPh₃Pd (519 mg, 0.069 mmol) 및 Na₂CO₃ (0.338 mL, 2M)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 20분 동안 120°C에서 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeCN으로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로 10-60% 구배의 EtOH/H₂O를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 371.

<2368> B. 5-(2-히드록시-4-이소부틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2369> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(2-메틸프로페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 61, 단계 F와 유사하게 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 7.22

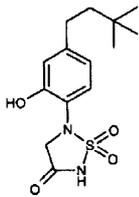
(d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.08, 1.77 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.32 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); (M - 1)⁻ = 283; |

<2370>

<2371> HPLC 체류 시간 = 1.08 분 (방법 A).

<2372> 실시예 301

<2373> 5-[4-(3,3-디메틸부틸)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

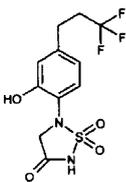


<2374>

<2375> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 3,3-디메틸부트-1-엔으로부터 실시예 300과 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 311. HPLC 체류 시간 = 1.20 분 (방법 A).

<2376> 실시예 302

<2377> 5-[2-히드록시-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2378>

<2379> A. 5-[2-벤질옥시-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

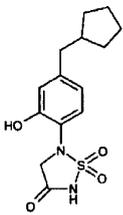
<2380> DMF (2 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-3-요오도프로판 (0.088 mL, 0.75 mmol)의 용액에 리케 아연 (0.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 P(o-톨릴)₃ (22.8 mg, 15 mol%), Pd₂(dba)₃ (13.7 mg, 3 mol%) 및 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (272 mg, 0.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-15% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2381> B. 5-[2-히드록시-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2382> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 Pd(OH)₂가 환원 단계의 촉매로 사용되도록 변형시켜 실시예 292, 단계 B 및 C와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 323.

<2383> 실시예 303

<2384> 5-(4-시클로펜틸메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2385>

<2386> A. 5-(2-벤질옥시-4-시클로펜틸메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

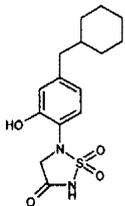
<2387> THF (7.5 mL) 중 메틸렌시클로펜탄 (246 mg, 3 mmol)의 용액에 9-BBN (7.5 mL, THF 중 0.5M, 3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. DME (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (200 mg, 0.45 mmol), 보란 용액 3.38 mL (미리 제조됨, 0.675 mmol), 수지-결합 PPh₃Pd (100 mg) 및 Na₂CO₃ (0.9 mL, 2M)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 15분 동안 110°C에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2388> B. 5-(4-시클로펜틸메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2389> EtOH (2 mL)/물 (6 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-시클로펜틸메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온의 용액을 10% Pd/C 상에서 18시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 309. HPLC 체류 시간: 1.14 분 (방법 A).

<2390> 실시예 304

<2391> 5-(4-시클로헥실메틸-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2392>

<2393> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 요오도메틸시클로헥산으로부터 실시예 57, 단계 B, C 및 D와 유사하게 제조하였다.

(M - 1)⁻ = 323. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 1.09 - 1.19 (m, 2 H) 1.14 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 1.44 (dd, J=14.78, 3.66 Hz, 1 H) 1.62 (d, J=10.86 Hz, 5 H) 2.34 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 6.54 (dd, J=7.96, 1.89 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H)

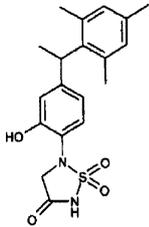
<2394>

<2395>

실시예 305

<2396>

5-{2-히드록시-4-[1-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2397>

<2398>

A. 5-{2-벤질옥시-4-[1-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2399>

아세트오니트릴 (1.5 mL) 중 1,3,5-트리메틸-2-비닐벤젠 (0.058 mL, 0.36 mmol), 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (80 mg, 0.18 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.9 mmol)의 혼합물을 마이크로파 장치에서 1시간 동안 120°C에서 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2400>

B. 5-{2-히드록시-4-[1-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2401>

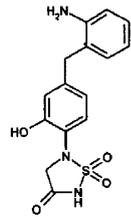
EtOH (5 mL)/물 (7 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-[1-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸]-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 K₂CO₃ (60 mg)의 용액을 10% Pd/C (50 mg) 상에서 10일 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 얻은 황색 고체로 수득하였다. (M-1)⁻ = 373. HPLC 체류 시간: 1.45 분 (방법 A).

<2402>

실시예 306

<2403>

5-[4-(2-아미노벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2404>

<2405>

A. (2-히드록시메틸페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르

<2406>

염화메틸렌 (20 mL) 중 2-아미노벤질 알콜 (2.0 g, 8.13 mmol)의 용액에 염화메틸렌 (20 mL) 중 Boc₂O (1.82 g, 8.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후에 0.15N HCl 및 물로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2407>

B. (2-요오도메틸페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르

<2408>

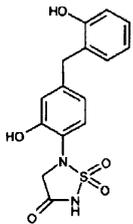
염화메틸렌 (50 mL) 중 이미다졸 (404 mg, 5.94 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.56 g, 5.94 mmol)의 용액에 요오드 (1.51 g, 5.94 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응이 완료되면, 염화메틸렌 (20 mL) 중 (2-히드록시메틸페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.2 g, 5.4 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 25-50% 구배의 MTBE/염화메틸렌을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2409>

C. (2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-페닐)-카르

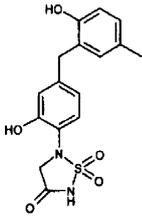
밤산 tert-부틸 에스테르

- <2410> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (2-요오도메틸페닐)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 실시예 57, 단계 B와 유사하게 제조하였다.
- <2411> D. 5-[4-(2-아미노벤질)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2412> 염화메틸렌 (10 mL) 중 (2-{3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질}-페닐)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.7 g, 2.73 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 염화메틸렌을 잔류물에 첨가하고, 증발시켜 (6 ×) 표제 화합물을 그의 TFA 염으로 수득하였다.
- <2413> E. 5-[4-(2-아미노벤질)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2414> 표제 화합물을 5-[4-(2-아미노벤질)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 97, 단계 E와 유사하게 제조하였다.
- <2415> F. 5-[4-(2-아미노벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2416> 표제 화합물을 5-[4-(2-아미노벤질)-2-벤질옥시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 62, 단계 D와 유사하게 제조하였다. (M+1)⁺ = 334. HPLC 체류 시간 = 0.87 분 (방법 B).
- <2417> 실시예 307
- <2418> 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



- <2419>
- <2420> A. 2-메탄술포닐옥시벤조산 메틸 에스테르
- <2421> 피리딘 (25 mL) 중 메틸 살리실레이트 (3.04 g, 20 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (2.17 g, 19 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기상을 1N HCl, 2N Na₂CO₃, 1N HCl, 물 및 염수로 순차적으로 세척한 후에, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.
- <2422> B. 메탄술포산 2-히드록시메틸페닐 에스테르
- <2423> THF (10 mL) 중 2-메탄술포닐옥시벤조산 메틸 에스테르 (1.0 g, 4.3 mmol)의 용액에 LiBH₄ (375 mg, 17.2 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 가열한 후에 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 얼음 및 1N HCl을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.
- <2424> C. 메탄술포산 2-요오도메틸페닐 에스테르
- <2425> 표제 화합물을 메탄술포산 2-히드록시메틸페닐 에스테르로부터 실시예 306, 단계 B와 유사하게 제조하였다.
- <2426> D. 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온
- <2427> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 메탄술포산 2-요오도메틸페닐 에스테르로부터 실시예 306, 단계 C 내지 F와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 333. HPLC 체류 시간 = 1.04 분 (방법 A).
- <2428> 실시예 308

<2429> 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시-5-메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2430>

<2431> A. 2-(4-메톡시벤질옥시)-5-메틸벤조산 메틸 에스테르

<2432> DMF (50 mL) 중 2-히드록시-5-메틸벤조산 메틸 에스테르 (4.98 g, 30 mmol), 4-메톡시벤질 클로라이드 (4.69 g, 30 mmol) 및 K₂CO₃ (4.55 g, 33 mmol)의 혼합물을 60°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척한 후에, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

<2433> B. [2-(4-메톡시벤질옥시)-5-메틸페닐]-메탄올

<2434> THF (20 mL) 중 2-(4-메톡시벤질옥시)-5-메틸벤조산 메틸 에스테르 (7.32 g, 25.6 mmol)의 용액에 LiAlH₄ 용액 (26 mL, THF 중 1M)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (80 mL)로 희석하고, 빙조에서 냉각시킨 후에 포화 황산나트륨 용액 (1 mL)을 적가하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<2435> C. 2-요오도메틸-1-(4-메톡시벤질옥시)-4-메틸벤젠

<2436> 염화메틸렌 (30 mL)/THF (15 mL) 중 이미다졸 (1.52 g, 22.32 mmol) 및 트리페닐포스핀 (5.85 g, 22.32 mmol)의 용액에 요오드 (5.67 g, 22.32 mmol)를 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 THF (15 mL) 중 [2-(4-메톡시벤질옥시)-5-메틸페닐]-메탄올 (4.80 g, 18.6 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 0-75% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다.

<2437> D. 5-{2-벤질옥시-4-[2-(4-메톡시벤질옥시)-5-메틸벤질]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2438> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 2-요오도메틸-1-(4-메톡시벤질옥시)-4-메틸벤젠으로부터 실시예 57, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<2439> E. 5-[2-벤질옥시-4-(2-히드록시-5-메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

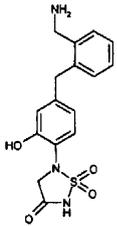
<2440> 10% TFA/염화메틸렌 (1 mL) 중 5-{2-벤질옥시-4-[2-(4-메톡시벤질옥시)-5-메틸벤질]-페닐}-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (50 mg)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2441> F. 5-[2-히드록시-4-(2-히드록시-5-메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2442> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(2-히드록시-5-메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 306, 단계 E 및 F와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 347. HPLC 체류 시간 = 0.94 분 (방법 A).

<2443> 실시예 309

<2444> 5-[4-(2-아미노메틸벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2445>

<2446> A. 2-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질]-벤조니트릴

<2447> 아연 분진 (240 mg, 3.69 mmol)을 플라스크에 넣고, 진공하에 가열하여 미량의 물을 제거하였다. 이어서, DMF (10 mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 디브로모에탄 (0.03 mL)을 첨가하고, 혼합물을 거품이 일어날 때까지 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 클로로트리메틸실란 (0.03 mL)을 첨가하였다. 30분 후에, NaI (165 mg, 1.1 mmol)에 이어 2-시아노벤질 브로마이드 (216 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 트리-*o*-톨릴포스핀 (33.5 mg) 및 Pd₂(dba)₃ (20.2 mg)을 첨가한 후에 DMF (10 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (400 mg, 0.74 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 0.1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-10% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2448> B. 2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-벤조니트릴

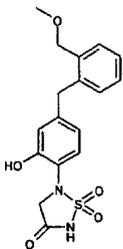
<2449> THF (10 mL) 중 2-[3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤질]-벤조니트릴 (57 mg, 0.107 mmol)의 용액에 TBAF (0.16 mL, 1.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하였다. 유기상을 1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-40% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2450> C. 5-[4-(2-아미노메틸벤질)-2-히드록시페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2451> EtOH/물 (1:1) 중 2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-벤조니트릴의 용액을 10% Pd/C 상에서 40분 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2452> 실시예 310

<2453> 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시메틸페닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2454>

<2455> A. (2-메톡시메틸페닐)-메탄올

<2456> 빙조에서 냉각시킨 DMF (10 mL) 중 1,2-벤젠디메탄올 (1.38 g, 10 mmol)의 용액에 NaH (400 mg, 미네랄 오일 중 60%, 10 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 요오도메탄 (1.45 g, 10.2 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얼음, EtOAc 및 물을 첨가하고, 혼합물을 1N HCl로 산성화시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는

컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2457> B. 1-요오도메틸-2-메톡시메틸벤젠

<2458> 염화메틸렌 (10 mL) 중 이미다졸 (338 mg, 4.98 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.3 g, 4.98 mmol)의 용액에 요오드 (1.26 g, 4.98 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 후에, 염화메틸렌 (3 mL) 중 (2-메톡시메틸페닐)-메탄올 (630 mg, 4.14 mmol)의 용액을 적가하고, 3시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2459> C. 5-[2-벤질옥시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2460> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 1-요오도메틸-2-메톡시메틸벤젠으로부터 실시예 57, 단계 B와 유사하게 제조하였다.

<2461> D. 5-[2-벤질옥시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

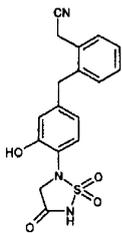
<2462> DMF (5 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (375 mg, 0.679 mmol)의 용액에 CsF (361 mg, 2.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석한 후에, 1N HCl로 산성화시켰다. 유기상을 1N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 발포체로 수득하였다.

<2463> E. 5-[2-히드록시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2464> 에탄올 (5 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(2-메톡시메틸벤질)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (270 mg)의 용액을 5% Pd/C 상에서 2시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 361. HPLC 체류 시간 = 1.01 분 (방법 A).

<2465> 실시예 311

<2466> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세토니트릴



<2467> A. (2-히드록시메틸페닐)-아세토니트릴

<2468> THF (15 mL) 중 2-시아노메틸벤조산 메틸 에스테르 (1.75 g, 10 mmol)의 용액에 LiBH₄ (660 mg, 30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 킨칭한 후에, 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2469> B. (2-요오도메틸페닐)-아세토니트릴

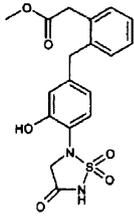
<2470> 표제 화합물을 (2-히드록시메틸페닐)-아세토니트릴로부터 실시예 308, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<2471> C. {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세토니트릴

<2472> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (2-요오도메틸페닐)-아세토니트릴로부터 실시예 310, 단계 C, D 및 E와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 356. HPLC 체류 시간 = 0.93 분 (방법 A).

<2474> 실시예 312

<2475> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르



<2476>

<2477> A. (2-히드록시메틸페닐)-아세트산 메틸 에스테르

<2478> THF (20 mL) 중 2-메톡시카르보닐메틸벤조산 (1.84 g, 9.48 mmol) (Tetrahedron Lett. 39, 8563 (1998))의 용액에 0°C에서 보란·THF 용액 (10.4 mL, 10.4 mmol)을 적가하고, 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물에 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 0-100% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<2479> B. (2-요오도메틸페닐)-아세트산 메틸 에스테르

<2480> 표제 화합물을 (2-히드록시메틸페닐)-아세트산 메틸 에스테르로부터 실시예 308, 단계 C와 유사하게 제조하였다.

<2481> C. {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르

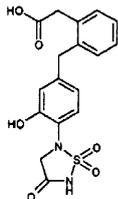
<2482> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 및 (2-요오도메틸페닐)-아세트산 메틸 에스테르로부터 실시예 310, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하였다.

<2483> D. {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르

<2484> 표제 화합물을 {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르로부터 실시예 310, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<2485> 실시예 313

<2486> {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산

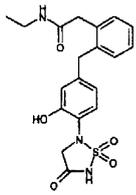


<2487>

<2488> 물/MeOH/MeCN (1:1:1) 중 {2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르의 용액에 KOH를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 375. HPLC 체류 시간 = 0.63 분 (방법 A).

<2489> 실시예 314

<2490> N-에틸-2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트아미드



<2491>

<2492> A. {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산

<2493> 물/MeOH/MeCN (1:1:1) 중 {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르 (실시예 512, 단계 C)의 용액에 KOH를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2494> B. 2-{2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-N-에틸아세트아미드

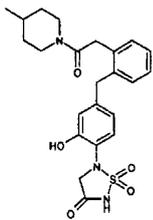
<2495> DMSO (0.7 mL) 중 {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 (40 mg, 0.86 mmol)의 용액에 HATU (49 mg, 0.129 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.045 mL, 0.256 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후에 에틸아민 (0.086 mL, THF 중 2M)을 적가하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2496> C. N-에틸-2-{2-[3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트아미드

<2497> 표제 화합물을 2-{2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-N-에틸아세트아미드로부터 실시예 310, 단계 E와 유사하게 제조하였다.

<2498> 실시예 315

<2499> 5-(2-히드록시-4-{2-[2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-벤질}-페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

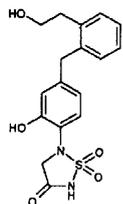


<2500>

<2501> 표제 화합물을 {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 및 4-메틸피페리딘으로부터 실시예 314, 단계 B 및 C와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 456. HPLC 체류 시간 = 1.07 분 (방법 A).

<2502> 실시예 316

<2503> 5-{2-히드록시-4-[2-(2-히드록시에틸)-벤질]-페닐}-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2504>

<2505> A. 5-[2-벤질옥시-4-[2-(2-히드록시에틸)-벤질]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

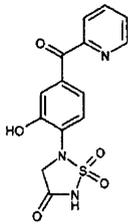
<2506> THF (4 mL) 중 {2-[3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤질]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르 (32 mg, 0.067 mmol)의 용액에 LiBH₄ (25 mg, 0.115 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 1N HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 고 무로 수득하였다.

<2507> B. 5-[2-히드록시-4-[2-(2-히드록시에틸)-벤질]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2508> EtOH (2 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-[2-(2-히드록시에틸)-벤질]-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (25 mg)의 용액에 KHCO₃ (0.102 mL, 0.516M)을 첨가하고, 혼합물을 10% Pd/C 상에서 1시간 동안 1 atm에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 에테르로 세척하였다. 수성상을 동결건조시켜 표제 화합물의 칼륨염을 수득하였다. (M-1)⁻ = 361. HPLC 체류 시간 = 0.88 분 (방법 A).

<2509> 실시예 317

<2510> 5-[2-히드록시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2511>

<2512> A. 5-[2-벤질옥시-4-(히드록시피리딘-2-일-메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2513> 무수 THF (4 mL) 중 3-벤질옥시-4-[1,1,4-트리옥소-5-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일]-벤즈알데히드 (실시예 81, 단계 B) (75 mg, 0.17 mmol)의 용액에 -78°C에서 2-피리딜 마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.25M, 1.36 mL, 0.34 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후에 포화 NH₄Cl로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다. (M-H)⁻ = 526.

<2514> B. 5-[2-벤질옥시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2515> 아세트산 (2 mL) 중 5-[2-벤질옥시-4-(히드록시피리딘-2-일-메틸)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (45 mg, 0.085 mmol)의 용액에 철 분말 (24 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 0-50% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (M+H)⁺ = 524.

<2516> C. 5-[2-벤질옥시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

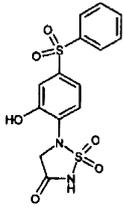
<2517> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-2-(2-트리메틸실라닐에틸)-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 81, 단계 F와 유사하게 제조하였다.

<2518> D. 5-[2-히드록시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2519> 표제 화합물을 5-[2-벤질옥시-4-(피리딘-2-카르보닐)-페닐]-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 262, 단계 B와 유사하게 제조하였다. LC 체류 시간 = 0.77 분 (방법 A). (M+H)⁺ = 334.

<2520> 실시예 318

<2521> 5-(4-벤젠술포닐-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2522>

<2523> A. 2-벤질옥시-4-니트로디페닐술포논

<2524> (10 mL) 중 벤젠술포산 나트륨 염 (2.0 g, 12.1 mmol) 및 2-벤질옥시-4-플루오로니트로벤젠 (3.0 g, 12.1 mmol)의 용액을 130°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 물 (1×), 1N NaOH (2×), 물 (1×) 및 염수 (1×)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

mp =

137-144°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (m, 3H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 5.31 (s, 2H).

<2525>

<2526> B. 2-벤질옥시-4-아미노디페닐술포논

<2527> THF (30 mL) 중 2-벤질옥시-4-니트로디페닐술포논 (1.55 g, 4.59 mmol) 및 인듐 (2.11 g, 18.4 mmol)의 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 진한 HCl (3.1 mL)을 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 에테르로 희석하고, 50% NaOH로 염기화시켰다. 혼합물을 원심분리하고, 상층액을 분리하였다. 잔류물을 물 (3×) 및 EtOAc로 처리하고, 다시 원심분리하였다. 합한 상층액을 분리하고, 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 헥산/EtOAc (65:35)를 사용하는 바이오타지 40M 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (m, 2H), 7.42 (m, 10H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.32 (br s, 2H); (M + 1)⁺ = 340.

<2528>

<2529> C. 메틸 (4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐아미노)아세테이트

<2530> DMF (15 mL) 중 2-벤질옥시-4-아미노디페닐술포논 (930 mg, 3.03 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (1.14 mL, 12.1 mmol) 및 탄산칼륨 (836 mg, 6.05 mmol)의 혼합물을 90°C에서 42시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 물 (1×) 및 염수 (5×)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용출액으로 40-60% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 바이오타지 40M 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (m, 2H), 7.43 (m, 10H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.36 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); (M + 1)⁺ = 411.

<2531>

<2532> D. N-(t-부톡시카르보닐술포과모일)-N-(4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐)글리신 메틸 에스테르

<2533> CH₂Cl₂ (15 mL) 중 클로로술포닐이소시아네이트 (346 mg, 2.45 mmol)의 용액에 0°C에서 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 t-부탄올 (181 mg, 2.45 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 메틸 (4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐아미노)아세테이트 (620 mg, 1.63 mmol) 및 트리에틸아민 (281 mg, 278 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 오일을 수득하였으며, 이를 용출액으로 CH₂Cl₂/EtOAc (95:5)를 사용하는 바이오타지 40M 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.82 (m, 3H), 7.47 (m, 11H), 5.24 (s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); (M - 1)⁺ = 589.

<2534>

<2535> E. N-술포모일-N-(4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐)글리신 메틸 에스테르

<2536> TFA/CH₂Cl₂ (1:1) 10 mL 중 N-(t-부톡시카르보닐술포모일)-N-(4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐)글리신 메틸 에스테르 (620 mg, 1.05 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂에 다시 용해시키고, 다시 스트리핑하였다 (4×). 잔류 오일을 용출액으로 CH₂Cl₂/EtOAc (90:10)를 사용하는 바이오타지 40M 컬럼 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.41 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.92 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); MS (M - 1)⁻ = 489.

<2537> F. 5-(4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염

<2539> THF (2 mL) 중 N-술포모일-N-(4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐)글리신 메틸 에스테르 (239 mg, 0.487 mmol)의 용액에 칼륨 t-부톡시드 (0.487 mL, THF 중 1M)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂로 분쇄하였다. 분쇄물로부터 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. (M-1)⁻ = 457.

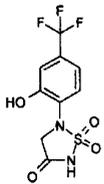
<2540> G. 5-(4-벤젠술포닐-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2541> 얼음/염 옥조에서 냉각시킨 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 5-(4-벤젠술포닐-2-벤질옥시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨의 용액에 BBr₃ (4.8 mL, CH₂Cl₂ 중 1M)를 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후에 물로 킨칭하고, 탄산칼륨으로 염기화시키고, 분리하였다. 수성층을 에테르로 세척한 후에 동결건조시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 무정형 고체로 수득하였다.

mp = 126-180° C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.89 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 4.56 (s, 2H); (M - 1)⁻ = 367.

<2542> 실시예 319

<2544> 5-(2-히드록시-4-트리플루오로메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2545> A. 2-니트로-5-트리플루오로메틸페놀

<2547> HOAc (10 mL) 중 3-트리플루오로메틸페놀 (3.0 mL, 25 mmol)의 용액을 HOAc (10 mL) 중 65% 질산 (2.0 mL, 278 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 40°C로 가온하고, 반응이 완료되면 이를 실온으로 냉각시키고, 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 용출액으로 10% EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (M-1)⁻ = 206.

<2548> B. 2-벤질옥시-1-니트로-4-트리플루오로메틸벤젠

<2549> DMF (10 mL) 중 2-니트로-5-트리플루오로메틸페놀 (730 mg, 3.5 mmol), 벤질 브로마이드 (0.42 mL, 3.5 mmol) 및 탄산칼륨 (200 mg)의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고, 유기층을 농축시키고, 잔류물을 용출액으로 5-20% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

<2550> C. 2-벤질옥시-4-트리플루오로메틸페닐아민

<2551> HOAc/EtOH (1:3) 16 mL 중 2-벤질옥시-1-니트로-4-트리플루오로메틸벤젠 (1.0 g, 3.4 mmol)의 용액에 철 분말을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 이를 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 적색빛 오일로 수득하였다.

수득하였다.

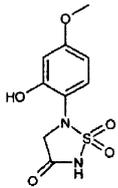
<2552> D. 5-(2-히드록시-4-트리플루오로메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2553> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-트리플루오로메틸페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.

<2554> $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.57 (s, 2H); (M - 1) $^-$ = 295.

<2555> 실시예 320

<2556> 5-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2557>

<2558> A. 2-벤질옥시-4-메톡시-1-니트로벤젠

<2559> DMF (3 mL) 중 2-히드록시-4-메톡시-1-니트로벤젠 (520 mg, 3.08 mmol), 벤질 브로마이드 (522 mg, 3.08 mmol) 및 탄산칼륨 (637 mg, 4.61 mmol)의 혼합물을 65°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 (3×) 및 염수 (1×)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

<2560> B. 2-벤질옥시-4-메톡시페닐아민

<2561> EtOAc (15 mL) 중 2-벤질옥시-4-메톡시-1-니트로벤젠 (700 mg)의 용액을 산화백금 (70 mg) 상에서 1시간 동안 20 psi에서 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

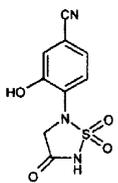
<2562> C. 5-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2563> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-메톡시페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.

<2564> $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ δ 10.03 (s, broad, 1H), 7.23 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). (M - 1) $^-$ = 257.

<2565> 실시예 321

<2566> 3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤조니트릴



<2567>

<2568> A. 3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤조니트릴

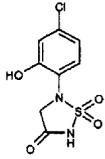
<2569> DMF (2 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-요오도페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (108.4 mg, 0.243 mmol)의 용액에 DMF (2 mL) 중 KHCO_3 (0.488 mL, 0.5M 수용액), CuCN (19 mg, 0.212 mmol) 및 수지-결합 PPh_3Pd (10 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 장치에서 20분 동안 110°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 역상 MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2570> B. 3-히드록시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤조니트릴

<2571> 표제 화합물을 3-벤질옥시-4-(1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-벤조니트릴로부터 실시예 61, 단계 F와 유사하게 제조하였다. (M-1) $^-$ = 252.

<2572> 실시예 322

<2573> 5-(4-클로로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2574>

<2575> A. 2-벤질옥시-4-클로로벤조산 벤질 에스테르

<2576> DMF (115 mL) 중 4-클로로-2-히드록시벤조산 (10.0 g, 57.9 mmol) 및 K₂CO₃ (20.8 g, 151 mmol)의 현탁액에 벤질 브로마이드 (14.5 mL, 122 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 1N HCl 사이에 분배하였다. 유기상을 1N HCl 및 염수로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2577> B. 2-벤질옥시-4-클로로벤조산

<2578> EtOH (500 mL) 중 2-벤질옥시-4-클로로벤조산 벤질 에스테르의 용액에 1N NaOH (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 산성화시켰다. 용액의 부피를 250 mL로 감소시키고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다.

<2579> C. (2-벤질옥시-4-클로로페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<2580> 톨루엔 (250 mL) 중 2-벤질옥시-4-클로로벤조산 (12.9 g, 46.6 mmol), t-부탄올 (17.5 mL, 186 mmol) 및 트리 에틸아민 (7.79 mL, 55.9 mmol)의 용액에 DPPA (11.1 mL, 51.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 3시간 동안 교반한 후에 65°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 1N HCl (3×150 mL), NaHCO₃ (3×150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다. (M-1)⁻ = 332.

<2581> D. [(2-벤질옥시-4-클로로페닐)-tert-부톡시카르보닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르

<2582> DMF (150 mL) 중 (2-벤질옥시-4-클로로페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (14.75 g, 44.2 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (1.94 g, 미네랄 오일 중 60%, 48.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 여기에 메틸 브로모아세테이트 (5.04 mL, 53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음/물 (150 mL)에 붓고, EtOAc (700 mL)로 추출하였다. 유기상을 1N HCl (3×150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로 5-10% 구배의 EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<2583> E. (2-벤질옥시-4-클로로페닐아미노)-아세트산 메틸 에스테르

<2584> TFA/염화메틸렌 (1:2) 80 mL 중 [(2-벤질옥시-4-클로로페닐)-tert-부톡시카르보닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르 (14.95 g, 36.8 mmol)의 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (500 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 디소프로필에틸아민 (13.11 g)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다. (M+1) = 306.

<2585> F. 5-(2-벤질옥시-4-클로로페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2586> 표제 화합물을 (2-벤질옥시-4-클로로페닐아미노)-아세트산 메틸 에스테르로부터 실시예 83, 단계 I, J 및 K와 유사하게 제조하였다. (M-1)⁻ = 351.

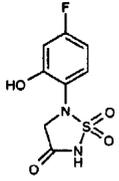
<2587> G. 5-(4-클로로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온

<2588> 염화메틸렌 (10 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-클로로페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 (388 mg, 1.1 mmol)의 용액에 0°C에서 BBr₃ (1.65 mL, 염화메틸렌 중 1.0M, 1.65 mmol)을 적가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 얼음을 첨가하고, 유기상을 1N HCl로 세척하였다. 수성상을 염화메틸렌으로 세척하고, 합한

유기층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. $(M-1)^- = 261$.

<2589> 실시예 323

<2590> 5-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온



<2591>

<2592> A. 2-벤질옥시-4-플루오로-1-니트로벤젠

<2593> DMF (20 mL) 중 5-플루오로-2-니트로페놀 (1.57 g, 10 mmol) 및 벤질 브로마이드 (1.25 mL, 10.5 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척한 후에, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 생성물을 얻은 황색 고체로 수득하였다.

<2594> B. 2-벤질옥시-4-플루오로페닐아민

<2595> EtOH (20 mL) 중 2-벤질옥시-4-플루오로-1-니트로벤젠 (2.4 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 $SnCl_2$ (9.45 g, 50 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 pH > 8로 조정하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척한 후에 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 생성물을 적색 오일로 수득하였다.

<2596> C. 5-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온

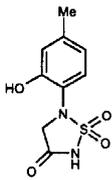
<2597> 표제 화합물의 칼륨염을 2-벤질옥시-4-플루오로페닐아민으로부터 실시예 83 단계 H 내지 L과 유사하게 제조하였다.

1H NMR(DMSO- d_6): 9.70 (s, 1H),

<2598> 7.39-7.35 (q, J = 6.82 Hz, 1H), 6.62-6.53 (m, 2H), 3.98 (s, 2H). MS (M-1): 245.

<2599> 실시예 324

<2600> 5-(2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온



<2601>

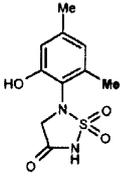
<2602> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-메틸페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 L과 유사하게 제조하였다.

1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.20 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64

<2603> (d, J = 8.09 Hz, 1H), 5.70 - 4.54 (s, broad, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS (M-1): 241.

<2604> 실시예 325

<2605> 5-(2-히드록시-4,6-디메틸페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온



<2606>

<2607>

A. 2-벤질옥시-6-메틸페닐아민

<2608>

EtOAc (150 mL) 중 1-벤질옥시-3-메틸-2-니트로벤젠 (5.0 g, 20.6 mmol)의 교반된 용액에 SnCl₂ (23.2 g, 103 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 현탁액을 여과하고, 여액을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 10:1-5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

<2609>

B. 2-벤질옥시-4-브로모-6-메틸-페닐아민

<2610>

MeOH/AcOH (50 mL/20 mL) 중 2-벤질옥시-6-메틸-페닐아민 (3.4 g, 16 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후에, AcOH (10 mL) 중 Br₂ (0.82 mL, 16 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가한 후에, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 수성 K₂CO₃ 용액을 사용하여 잔류물을 pH > 8로 조정하였다. 현탁액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물, 염수로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 10:1-5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 적색 고체로 수득하였다.

<2611>

C. 5-(2-벤질옥시-4-브로모-6-메틸페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온

<2612>

표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모-6-메틸-페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였다.

<2613>

D. 5-(2-벤질옥시-4,6-디메틸페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온

<2614>

DME (5 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-브로모-6-메틸-페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온 (100 mg, 0.24 mmol), 메틸보론산 (17.4 mg, 0.29 mmol), Pd(PPh₃)-수지 (50 mg, 50 %w) 및 2N Na₂CO₃ (0.48 mL)의 혼합물을 마이크로파 용기에 넣고, 마이크로파 조사하에 1시간 동안 140°C에서 가열하였다. 현탁액을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 생성물을 적색 오일로 수득하였다. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2615>

E. 5-(2-히드록시-4,6-디메틸페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온

<2616>

표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4,6-디메틸페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 83, 단계 L과 유사하게 제조하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆): 9.72 (s,

1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.60 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.54-6.53 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS (M-1): 331.

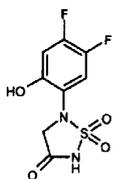
<2617>

<2618>

실시예 326

<2619>

5-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온



<2620>

<2621>

A. 4,5-디플루오로-2-니트로페놀

<2622> 질소 분위기하의 디클로메탄 (10 mL) 중 3,4-디플루오로페놀 (1.56 g, 7.69 mmol)의 용액에 암모늄 니켈 술페이트 (2.0 g, 5.07 mmol)를 격렬하게 교반하면서 첨가한 후에, 질산 (69%, 0.770 mL, 7.69 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 5 내지 10분 동안 교반하였으며, 이 때 약간의 발열성 기체 방출과 함께 밝은 오렌지색 용액이 관찰되었다. (LC/MS 결과 하나의 단일 생성물이 형성되었음을 나타냄). 이어서, 무수 황산마그네슘 (약 1 g)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 교반하고 여과하여 오렌지색 용액을 수득하였다. 디클로로메탄을 감압하에 제거하여 오렌지색 고체 잔류물을 수득하였다 (저융점 고체, 보관시 승화됨).

<2623> ¹H NMR (400MHz, δ, CDCl₃): 10.61 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.00 (m, 1H).

<2624> B. 2-벤질옥시-4,5-디플루오로니트로벤젠

<2625> 아세톤 (20 mL) 중 4,5-디플루오로-2-니트로페놀 (1 g, 5.71 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (1.9 g, 14.28 mmol)의 격렬하게 교반된 혼합물에 벤질 브로마이드 (750 μL, 6.28 mmol)를 첨가하고, 어두운색 불균질 혼합물을 환류 온도로 10시간 동안 가열하거나, 또는 LC/MS 분석에 따라 모든 출발 물질이 소비될 때까지 가열하였다. 이어서, 어두운색 혼합물을 여과하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 다시 여과하고, 용매를 제거한 후에 밝은 갈색 결정질 고체를 수득하였으며, 이를 단계 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

<2626> C. 2-벤질옥시-4,5-디플루오로페닐아민

<2627> 에틸 아세테이트 (50 mL) 중 2-벤질옥시-4,5-디플루오로니트로벤젠 (2.35 g, 8.86 mmol) 및 탄소 상 10% 백금 (235 mg)의 혼합물을 6시간 동안 대기압에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 90:10-50:50 구배의 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 이스코 컴파니온 상 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (δ, CDCl₃): 7.39 (m, 5H), 6.88 (dd, 1H, J = 11.6, 7.3 Hz), 6.52 (dd, 1H, J = 11.6, 7.8 Hz), 5.01 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H). MS (M+1): 236.

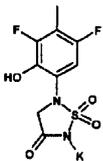
<2628> <2629> D. 5-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온

<2630> 표제 화합물의 칼륨염을 2-벤질옥시-4,5-디플루오로페닐아민으로부터 실시예 83, 단계 H 내지 L과 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (δ, DMSO-d₆): 7.42 (dd, 1H, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 12.4, 8.1 Hz), 4.05 (s, 2H). MS (M-1): 368.

<2631> 실시예 327

<2633> 5-(3,5-디플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온



<2634> <2635> A. 2,4-디플루오로-6-니트로페놀

<2636> 표제 화합물을 2,4-디플루오로페놀로부터 출발하여 실시예 326, 단계 A와 유사하게 제조하였으며, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

<2637> B. 2-벤질옥시-1,5-디플루오로-3-니트로벤젠

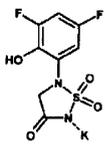
<2638> 표제 화합물을 2,4-디플루오로-6-니트로페놀로부터 출발하여 실시예 326, 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (M-H)⁻ = 264.

<2639> C. 2-벤질옥시-3,5-디플루오로페닐아민

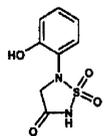
<2640> EtOH (20 mL)/물 (10 mL) 중 2-벤질옥시-1,5-디플루오로-3-니트로벤젠 (2.60 g, 9.80 mmol)의 용액에 아연 (3.4 g, 49 mmol) 및 염화암모늄 (1.0 g, 19.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다.

혼합물을 EtOAc로 추출하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

- <2641> D. 2-벤질옥시-4-브로모-3,5-디플루오로페닐아민
- <2642> 염화메틸렌 (20 mL) 중 NBS (1.60 g, 9.01 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 2-벤질옥시-3,5-디플루오로페닐아민 (2.12 g, 9.01 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (M-H)⁻ = 313.
- <2643> E. 5-(2-벤질옥시-4-브로모-3,5-디플루오로페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온
- <2644> 표제 화합물을 2-벤질옥시-4-브로모-3,5-디플루오로페닐아민으로부터 출발하여 실시예 83, 단계 H 내지 K와 유사하게 제조하였으며, 생성된 칼륨염을 후처리 동안 수성 HCl로 중화시켜 생성물을 수득하였다. MS (M-H)⁻ = 432.
- <2645> F. 5-(2-벤질옥시-3,5-디플루오로-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온
- <2646> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-브로모-3,5-디플루오로페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온 및 메틸보론산으로부터 실시예 325, 단계 D (150 °C, 30분)와 유사하게 제조하였다.
- <2647> G. 5-(3,5-디플루오로-2-히드록시-4-메틸페닐)-1,1-디옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 칼륨염
- <2648> 표제 화합물을 5-(2-벤질옥시-4-브로모-3,5-디플루오로페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온으로부터 실시예 83, 단계 L과 유사하게 제조하였다. HPLC 체류 시간 0.75 분 (방법 A). MS (M-H)⁻ = 277. 1 당량의 KHCO₃으로 처리하여 칼륨염이 형성되었다.
- <2649> 실시예 328
- <2650> 5-(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온 칼륨염



- <2651>
- <2652> 표제 화합물을 2,4-디플루오로페놀로부터 실시예 326과 유사하게 제조하였다. HPLC 체류 시간 0.64 분 (방법 A), MS (M-H)⁻ = 263.
- <2653> 실시예 329
- <2654> 5-(2-히드록시페닐)-1,1-디옥소-1-[1,2,5]티아디아졸리딘-3-온



- <2655>
- <2656> 표제 화합물을 2-니트로페놀로부터 단계 B의 환원이 산화백금에 대한 촉매성 수소화에 의해 수행되도록 변형시키고 실시예 323과 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (δ, DMSO-d₆): 9.20 (s, broad, 1H), 7.40 (dd, J = 8.09 및 1.47 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.06 (s, 2H). MS (M-H)⁻ = 227.

<2657>