



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2013년04월17일  
 (11) 등록번호 10-1255879  
 (24) 등록일자 2013년04월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 277/54* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7011745

(22) 출원일자(국제) 2007년11월22일

심사청구일자 2010년08월02일

(85) 번역문제출일자 2009년06월08일

(65) 공개번호 10-2009-0081009

(43) 공개일자 2009년07월27일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/054752

(87) 국제공개번호 WO 2008/062376

국제공개일자 2008년05월29일

(30) 우선권주장

PCT/IB2006/054409 2006년11월23일  
 국제사무국(IB)(IB)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005054215 A1

전체 청구항 수 : 총 19 항

(73) 특허권자

액테리온 파마슈티칼 리미티드

스위스 올슈윌 4123, 게버베스트라세 16

(72) 발명자

아벨레, 스테판

스위스, 취리히 체하-8048, 다크스레른스트라세 95

블리, 마틴

스위스, 올슈윌 체하-4123, 바크라벤웨그 21

슈미트, 군터

스위스, 아라우 체하-5000, 바혼포스트라세 24

(74) 대리인

이경민, 강명구

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **2-이미노-티아졸리딘-4-원 유도체의 신규한 제조 방법**

**(57) 요약**

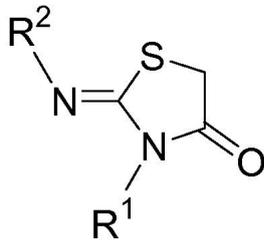
본 발명은 화학식 (I)과 (II)의 2-이미노-티아졸리딘-4-원 화합물의 신규한 제조 방법 및 화학식 (II)의 화합물에 관계한다. 화학식 (II)의 화합물은 일반식 (II)의 티아졸리딘-4-원 유도체의 제조에서 중간물질로서 이용될 수 있는데, 상기 유도체는 WO 2005/054215에서 기술된다. 일반식 (II)의 이들 화합물은 WO 2005/054215에서 면역억제제(immunosuppressive agent)로서 기능하는 것으로 기술된다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 있어서, 화학식  $R^1-N=C=S(R^1)$ 은 하기 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일)의 화합물을 화학식  $R^2-NH_2$ ( $R^2$ 는 하기 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일)의 화합물과 반응시키고, 이후 브로모-아세틸 브롬화물과 피리딘 염기와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법:

**화학식 I**



$R^1$ 은 선택적으로 단일-, 이중- 또는 삼중-치환된 페닐이고, 여기서 치환기는  $C_{1-7}$ -알킬 또는 할로젠에서 독립적으로 선택되고;

$R^2$ 는  $C_{1-7}$ -알킬이다.

**청구항 2**

청구항 1에 있어서, 중간물질의 분리 또는 정제, 또는 둘 모두 수행되지 않는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 3**

청구항 1에 있어서, 피리딘 염기는 피리딘인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 4**

청구항 1 내지 3중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은  $C_{1-7}$ -알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고,  $R^2$ 는  $C_{1-7}$ -알킬인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 5**

청구항 4에 있어서,  $R^1$ 은 메틸 또는 클로로로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고,  $R^2$ 는 프로필, 이소프로필 또는 부틸인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 6**

청구항 1 내지 3중 어느 한 항에 있어서, 아래에서 선택되는 화합물이 제조되는 것을 특징으로 하는 제조 방법:

2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,

3-페닐-2-[(Z)-프로필이미노]-티아졸리딘-4-원,

2-[(Z)-n-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,

2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-o-톨릴-티아졸리딘-4-원,

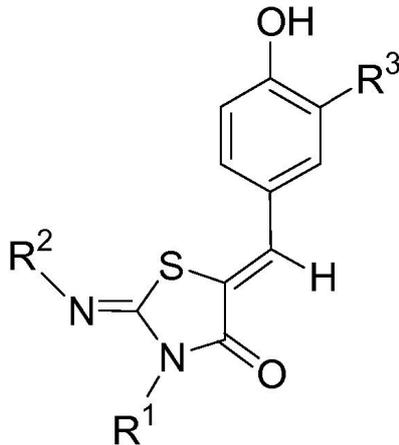
2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원, 또는

2-[(Z)-프로필이미노]-3-o-톨릴-티아졸리딘-4-원.

**청구항 7**

화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 있어서, 청구항 1의 제조 방법에 따라 화학식 (I)의 화합물을 제조하고, 이런 화학식 (I)의 화합물을 구조식(structure) 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법:

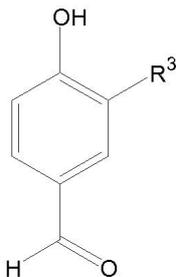
**화학식 II**



R<sup>1</sup>은 선택적으로 단일-, 이중- 또는 삼중-치환된 페닐이고, 여기서 치환기는 C<sub>1-7</sub>-알킬 또는 할로겐에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-7</sub>-알킬이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 하이드록시, C<sub>1-7</sub>-알콕시, 또는 할로겐이다,



**Structure 3**

R<sup>3</sup>은 상기 화학식 (II)에서 정의된 바와 동일하다.

**청구항 8**

청구항 7에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 아세트산과 염기의 존재에서, 상승된 온도에서 구조식 3의 화합물과 반응되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 9**

청구항 7에 따른 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 있어서,

R<sup>1</sup>-N=C=S의 화합물을 화학식 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>의 화합물과 반응시키고,

브로모-아세틸 브롬화물과 피리딘 염기와 반응시켜 청구항 1에 따른 화학식 (I)의 화합물을 획득하고,

그 다음, 구조식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 분리되지 않거나, 정제되지 않거나, 또는 둘 모두 되지 않으며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup>는 청구항 7에서 정의한 것과 동일한 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 10**

청구항 9에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 제조는 디클로로메탄의 존재에서 수행되고, 이후 구조식 3의 화합물과의 반응이 용매 아세트산 내에서 염기의 존재에서, 그리고 상승된 온도에서 진행되도록 하기 위하여 용매 교체가 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 11**

청구항 9에 있어서, 피리딘 염기는 피리딘인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 12**

청구항 7 내지 11중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-7</sub>-알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>는 C<sub>1-7</sub>-알킬이고, R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-7</sub>-알콕시, 또는 할로젠인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 13**

청구항 12에 있어서, R<sup>1</sup>은 메틸 또는 클로로로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>는 프로필, 이소프로필 또는 부틸이고, R<sup>3</sup>은 수소, 메톡시, 또는 클로로인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 14**

청구항 7 내지 11중 어느 한 항에 있어서, 아래에서 선택되는 화합물이 제조되는 것을 특징으로 하는 제조 방법:

- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로-페닐)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원, 또는
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원.

**청구항 15**

청구항 7 내지 11중 어느 한 항에 있어서, 아래에서 선택되는 화합물이 제조되는 것을 특징으로 하는 제조 방법:

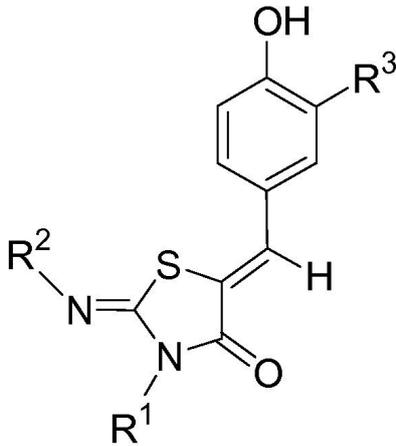
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,

- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원, 또는
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원.

**청구항 16**

화학식 (II)의 화합물:

**화학식 II**



R<sup>1</sup>은 선택적으로 단일-, 이중- 또는 삼중-치환된 페닐이고, 여기서 치환기는 C<sub>1-7</sub>-알킬 또는 할로겐에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-7</sub>-알킬이고;

R<sup>3</sup>은 수소, 하이드록시, C<sub>1-7</sub>-알콕시, 또는 할로겐이다.

**청구항 17**

청구항 16에 있어서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-7</sub>-알킬 또는 할로겐으로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고; R<sup>2</sup>는 C<sub>1-7</sub>-알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-7</sub>-알콕시, 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 18**

청구항 17에 있어서, R<sup>1</sup>은 메틸 또는 클로로로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>는 프로필, 이소프로필 또는 부틸이고, R<sup>3</sup>은 수소, 메톡시, 또는 클로로인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 19**

청구항 16 내지 18중 어느 한 항에 있어서, 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,

- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로-페닐)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원, 또는
- 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 화학식 (I)과 (II)의 2-이미노-티아졸리딘-4-원 화합물의 신규한 제조 방법 및 화학식 (II)의 화합물에 관계한다.

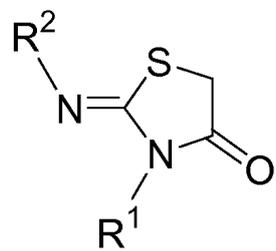
**배경기술**

[0002] 화학식 (II)의 화합물은 일반식 (II)의 티아졸리딘-4-원 유도체의 제조에서 중간물질로서 이용될 수 있는데, 상기 유도체는 WO 2005/054215에서 기술된다. 일반식 (II)의 이들 화합물은 WO 2005/054215에서 면역억제제 (immunosuppressive agent)로서 기능하는 것으로 기술된다.

**발명의 상세한 설명**

[0003] 첫 번째 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 신규한 제조 방법에 관계하는데, 상기 방법은 화학식  $R^1-N=C=S(R^1)$ 은 하기 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일)의 화합물을 화학식  $R^2-NH_2$ ( $R^2$ 는 하기 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일)의 화합물과 반응시키고, 이후 브로모-아세틸 브롬화물(bromo-acetyl bromide)과 피리딘(pyridine) 염기와 반응시키는 단계를 포함한다:

**화학식 I**



[0004]

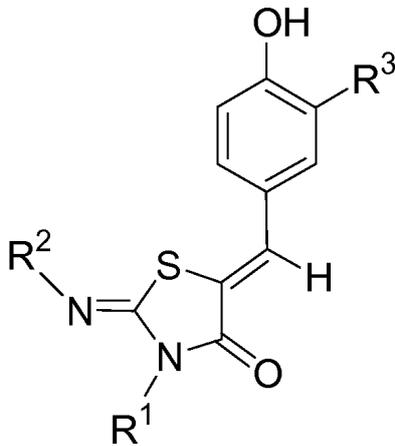
[0005]  $R^1$ 은 선택적으로 단일-, 이중- 또는 삼중-치환된 페닐이고, 여기서 치환기는  $C_{1-7}$ -알킬 또는 할로겐에서 독립적으로 선택되고;

[0006]  $R^2$ 는  $C_{1-7}$ -알킬이다.

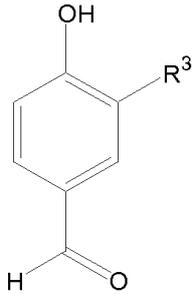
[0007] 적절하게는, 상기 방법은 중간물질, 예를 들면, 구조식 1의 화합물을 구조식 2의 화합물과 반응시킨 이후에 발생하는 티오요소(thiourea) 중간물질의 분리 및/또는 정제 없이 수행된다.

- [0008] 적절하게는, 본 명세서에 기술된 제조 방법에 이용되는 피리딘 염기는 피리딘, 루티딘(lutidine) 또는 콜리딘(cholidine), 바람직하게는, 피리딘이다.
- [0009] 적절하게는, 상기 방법은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-7</sub>-알킬(특히, 메틸) 또는 할로겐으로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>가 C<sub>1-7</sub>-알킬(특히, 프로필, 이소프로필 또는 부틸)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 이용된다.
- [0010] 더욱 적절하게는, 상기 방법은 R<sup>1</sup>이 메틸 또는 클로로로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>가 프로필, 이소프로필 또는 부틸인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 이용된다.
- [0011] 특히 적절하게는, 상기 방법은 아래에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 이용된다:
- [0012] 2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0013] 3-페닐-2-[(Z)-프로필이미노]-티아졸리딘-4-원,
- [0014] 2-[(Z)-n-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0015] 2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-o-톨릴-티아졸리딘-4-원,
- [0016] 2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원, 또는
- [0017] 2-[(Z)-프로필이미노]-3-o-톨릴-티아졸리딘-4-원.
- [0018] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 관계하는데, 상기 방법은 앞서 기술된 절차에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하고, 이런 화학식 (I)의 화합물을 구조식(structure) 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다:

**화학식 II**



- [0019]
- [0020] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일하고;
- [0021] R<sup>3</sup>은 수소, 하이드록시, C<sub>1-7</sub>-알콕시, 또는 할로겐이다,



**Structure 3**

[0022]

[0023]

R<sup>3</sup>은 상기 화학식 (II)에서 정의된 바와 동일하다.

[0024]

바람직한 구체예에서, 본 발명은 앞서 기술된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 관계하는데, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 아세트산과 염기(특히, 아세트산나트륨(sodium acetate))의 존재에서, 그리고 바람직하게는, 상승된 온도에서, 더욱 바람직하게는, 40 내지 80°C, 특히 바람직하게는, 55°C의 온도에서 구조식 3의 화합물과 반응된다. 이러한 반응은 비-극성(non-polar) 용매, 예를 들면, 톨루엔(toluene) 또는 벤젠(benzene) 내에서 아민(amine), 예를 들면, 피롤리딘(pyrrolidine) 또는 피페리딘(piperidine)의 존재에서 수행될 수도 있다.

[0025]

다른 측면에서, 본 발명은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>이 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 관계하는데, 상기 방법은 R<sup>1</sup>이 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일한 화학식 R<sup>1</sup>-N=C=S의 화합물을 R<sup>2</sup>가 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일한 화학식 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>의 화합물과 반응시키고, 이후, 브로모-아세틸 브롬화물과 피리딘 염기, 특히, 피리딘과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻고(특히, 화학식 (I)의 화합물의 제조가 중간물질의 분리 및/또는 정제 없이 수행된다), 그 다음, R<sup>3</sup>이 앞서 정의된 바와 동일한 구조식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 분리되지 않거나, 정제되지 않거나, 또는 둘 모두 되지 않는다, 다시 말하면, 예로써, 임의의 추출성 수성 워크-업(extractive aqueous work-up)과 농축 건조가 수행되지 않는다.

[0026]

바람직한 구체예에서, 본 발명은 상기 단락에서 기술된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 관계하는데, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 제조는 디클로로메탄(dichloromethane)의 존재에서 수행되고, 이후 구조식 3의 화합물과의 반응이 용매 아세트산 내에서 염기(특히, 아세트산나트륨)의 존재에서, 그리고 바람직하게는, 상승된 온도에서, 더욱 바람직하게는, 40 내지 80°C, 특히 바람직하게는, 55°C의 온도에서 진행되도록 하기 위하여 용매 교체(solvent change)가 수행된다. 구조식 3의 화합물과의 이러한 반응은 비-극성(non-polar) 용매, 예를 들면, 톨루엔(toluene) 또는 벤젠(benzene) 내에서 아민(amine), 예를 들면, 피롤리딘(pyrrolidine) 또는 피페리딘(piperidine)의 존재에서 수행될 수도 있다.

[0027]

적절하게는, 이들 방법은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-7</sub>-알킬(특히, 메틸) 또는 할로젠으로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>가 C<sub>1-7</sub>-알킬(특히, 프로필, 이소프로필 또는 부틸)이고, R<sup>3</sup>이 수소, C<sub>1-7</sub>-알콕시(특히, 메톡시), 또는 할로젠인 화학식 (II)의 화합물을 제조하는데 이용된다.

[0028]

더욱 적절하게는, 이들 방법은 R<sup>1</sup>이 메틸 또는 클로로로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고, R<sup>2</sup>가 프로필, 이소프로필 또는 부틸이고, R<sup>3</sup>이 수소, 메톡시, 또는 클로로인 화학식 (II)의 화합물을 제조하는데 이용된다.

[0029]

특히 적절하게는, 이들 방법은 아래에서 선택되는 화학식 (II)의 화합물을 제조하는데 이용된다:

[0030]

5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,

[0031]

5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,

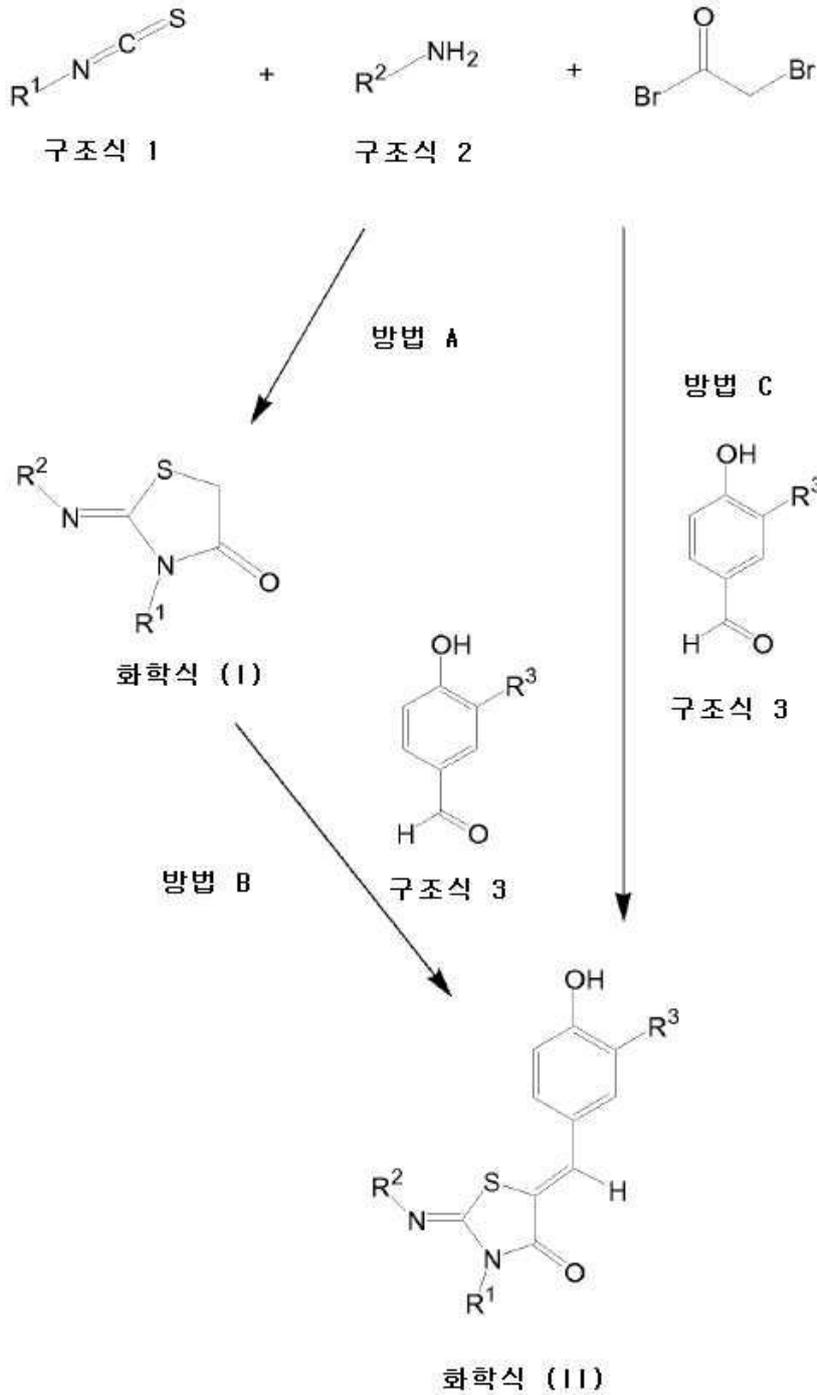
[0032]

5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,

- [0033] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- [0034] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로-페닐)-티아졸리딘-4-원,
- [0035] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- [0036] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0037] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0038] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0039] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0040] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원, 또는
- [0041] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원.
- [0042] 더욱 적절하게는, 이들 방법은 아래에서 선택되는 화학식 (II)의 화합물을 제조하는데 이용된다:
- [0043] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0044] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0045] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0046] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0047] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0048] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0049] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0050] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- [0051] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- [0052] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원, 또는
- [0053] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원.
- [0054] 다른 측면에서, 본 발명은
- [0055]  $R^1$ 이 선택적으로 단일-, 이중- 또는 삼중-치환된 페닐이고, 여기서 치환기는  $C_{1-7}$ -알킬 또는 할로젠에서 독립적으로 선택되고;
- [0056]  $R^2$ 가  $C_{1-7}$ -알킬이고;
- [0057]  $R^3$ 이 수소, 하이드록시,  $C_{1-7}$ -알콕시, 또는 할로젠인 화학식 (II)의 화합물에 관계한다.
- [0058] 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- [0059]  $R^1$ 이  $C_{1-7}$ -알킬(특히, 메틸) 또는 할로젠으로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고;
- [0060]  $R^2$ 가  $C_{1-7}$ -알킬(특히, 프로필, 이소프로필 또는 부틸)이고;
- [0061]  $R^3$ 이 수소,  $C_{1-7}$ -알콕시(특히, 메톡시), 또는 할로젠인 화학식 (II)의 화합물에 관계한다.
- [0062] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은  $R^1$ 이 메틸 또는 클로로로 선택적으로 단일-치환된 페닐이고,  $R^2$ 가 프로필, 이소프로필 또는 부틸이고,  $R^3$ 이 수소, 메톡시, 또는 클로로인 화학식 (II)의 화합물에 관계한다.
- [0063] 더욱 바람직한 구체예에서, 본 발명은 아래에서 선택되는 화학식 (II)의 화합물에 관계한다:

- [0064] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0065] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0066] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0067] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- [0068] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로-페닐)-티아졸리딘-4-원,
- [0069] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원,
- [0070] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0071] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0072] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0073] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원,
- [0074] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원, 또는
- [0075] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원.
- [0076] 본 명세서에 기술된 화학식 (II)의 화합물은 페놀(phenol)의 알킬화(alkylation)를 위한 표준 방법, 예를 들면, 에탄올과 같은 용매 내에서 수소화나트륨(sodium hydride), 탄산세슘(cesium carbonate), 탄산칼륨(potassium carbonate) 또는 칼륨 tert-부톡사이드(potassium tert-butoxide)와 같은 염기의 존재에서, 적절한 알킬 할라이드(alkyl halide), 알킬 토실레이트(alkyl tosylate) 또는 알킬 트리플레이트(alkyl triflate)와의 반응을 이용하여 특허 출원 WO 2005/054215에 기술된 일반식 (II)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0077] 본 명세서에서 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 구조식 3의 화합물에 대한 임의의 언급은 적절하고 편의하면, 이런 화합물의 염 역시 지칭하는 것으로 간주된다.
- [0078] 본 명세서에서, **C<sub>1-7</sub>-알킬**은 1개 내지 7개의 탄소 원자를 보유하는 포화된 선형 또는 가지형 사슬 기를 의미한다. R<sup>2</sup>에 대하여 이용된 **C<sub>1-7</sub>-알킬**은 바람직하게는, n-프로필, 이소프로필 또는 n-부틸이다.
- [0079] 본 명세서에서, **C<sub>1-7</sub>-알콕시**는 R-O- 기를 의미하는데, 여기서 R은 C<sub>1-7</sub>-알킬이다.
- [0080] 본 명세서에서, **할로젠**은 플루오르, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는, 클로로를 의미한다.
- [0081] 본 발명에 따라, 화학식 (I)과 (II)의 화합물은 아래에 제시된 방법으로 제조된다. 일반적으로, 이들은 하기 전 반적인 반응 개요에서 개략된 반응 순서에 따라 제조된다.

[0082] 전반적인 반응 개요:



[0083]

[0084]

이러한 전반적인 반응 개요에 따라, 화학식 (II)의 화합물은 방법 B에 따라, 예로써 아세트산과 같은 용매 내에서 아세트산나트륨과 같은 염기의 존재에서, 그리고 상승된 온도에서 화학식 (I)의 화합물을 구조식 3의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다. 화학식 (I)의 필요 화합물은 방법 A에 따라, 디클로로메탄과 같은 용매 내에서 구조식 1의 이소티오시아네이트(isothiocyanate)를 구조식 2의 아민, 브로모-아세틸 브롬화물과 피리딘 염기와 연속적으로 반응시킴으로써 제조된다. 대안으로, 화학식 (II)의 화합물은 방법 C에 따라, 디클로로메탄과 같은 용매 내에서 구조식 1의 이소티오시아네이트를 구조식 2의 아민, 브로모-아세틸 브롬화물과 피리딘 염기와 연속적으로 반응시키고, 이후 예로써 아세트산과 같은 용매 내에서 아세트산나트륨과 같은 염기의 존재에서, 그리고 상승된 온도에서 구조식 3의 알데히드를 첨가함으로써, 화학식 (I)의 화합물의 분리 및/또는 정제 없이 제조될 수 있다. 구조식 1, 2와 3의 화합물은 상업적으로 가용하거나, 또는 당업자에게 공지된 절차에 따라 제조될 수 있다.

**실시예**

[0085] 아래의 실시예는 본 발명을 예시한다.

[0086] 모든 온도는 외부 온도(external temperature)이고 °C로 표시된다. 화합물은 <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz) 또는 <sup>13</sup>C-NMR(100 MHz)(Bruker; 화학적 변화는 사용된 용매와 관련하여 ppm으로 표시된다; 다양성(multiplicity): s = 단일항(singlet), d = 이중항(doublet), t = 삼중항(triplet), p = 오중항(pentuplet, hex = 육중항(hexet), hept = 칠중항(heptet), m = 다중항(multiplet), br = 넓은(broad), 결합 상수(coupling constant)는 Hz로 표시된다)에 의해; LC-MS(HP 1100 Binary Pump와 DAD가 구비된 Finnigan Navigator, 칼럼: 4.6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm, 120 Å, 구배(gradient): 물에서 5-95% 아세트오니트릴, 1분, +0.04% 트리플루오르아세트산, 유속: 4.5 ml/min)에 의해 특성화되고, t<sub>R</sub>은 분(min.)으로 표시된다. 용점(melting point)은 Buchi 용점 기구(melting point apparatus) B540에서 측정되고 보정되지 않는다.

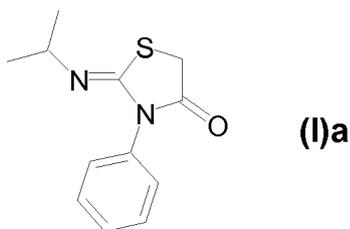
[0087] 약어:

[0088]	DMSO	디메틸설폭시드
[0089]	h	시간
[0090]	LC-MS	액체 크로마토그래피 - 질량 분석법
[0091]	min	분
[0092]	m.p.	용점(melting point)
[0093]	t <sub>R</sub>	체류 시간(retention time)

[0094] 화학식 (I)의 2-이미노-티아졸리딘-4-원의 제조를 위한 전형적인 절차(방법 A)

[0095] 디클로로메탄 (20 ml)에 녹인 구조식 1의 아릴이소티오시아네이트 (14.8 mmol) 용액에 20°C에서, 구조식 2의 알킬 아민 (14.8 mmol)을 분량으로 첨가한다. 용액은 20°C에서 15분 동안 교반한다. 용액은 0°C로 냉각한다. 온도가 5°C 이상으로 상승하지 않도록 브로모-아세틸 브롬화물 (1.287 ml, 14.8 mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 반응 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반한다. 반응 혼합물에 0°C에서, 피리딘 (2.453 ml, 30.3 mmol)을 첨가한다. 혼합물은 추가로 15분 동안 교반한다. 혼합물은 20°C로 데운다. 반응 혼합물은 물 (10 ml)로 세척한다. 수층은 디클로로메탄 (10 ml)으로 추출한다. 유기층은 모으고 감압 하에 증발시켜 화학식 (I)의 2-이미노-티아졸리딘-4-원을 수득한다.

[0096] 골격 1:

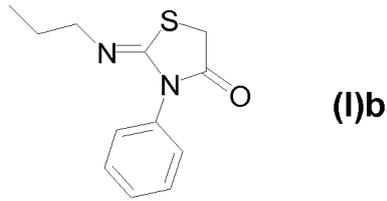


[0097]

[0098] 2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 A에 기술된 바와 같이 제조된다. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.58 min, [M+1]<sup>+</sup> = 235; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.53 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 171.3, 135.2, 129.0,

128.5, 128.0, 125.8, 53.8, 32.6, 23.2.

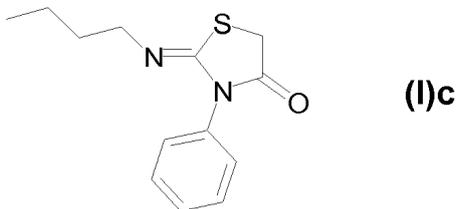
[0099] 콜격 2:



[0100]

[0101] 3-페닐-2-[(Z)-프로필이미노]-티아졸리딘-4-원은 방법 A에 기술된 바와 같이 제조된다. LC-MS:  $t_R = 0.60$  min,  $[M+1]^+ = 235$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.60 (hex,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.3, 135.1, 129.2, 128.7, 128.0, 121.0, 54.2, 32.7, 23.5, 11.8.

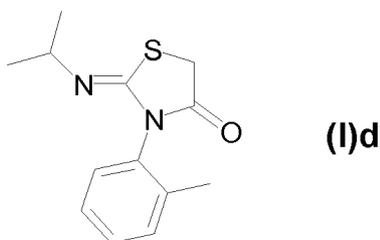
[0102] 콜격 3:



[0103]

[0104] 2-[(Z)-n-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 A에 기술된 바와 같이 제조된다. LC-MS:  $t_R = 0.69$  min,  $[M+1]^+ = 249$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.58 (p, 2H), 1.35 (sex,  $J_1 = 7.2$ , 2H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.3, 135.1, 129.2, 128.7, 128.0, 121.0, 52.2, 32.7, 32.3, 20.5, 13.9.

[0105] 콜격 4:

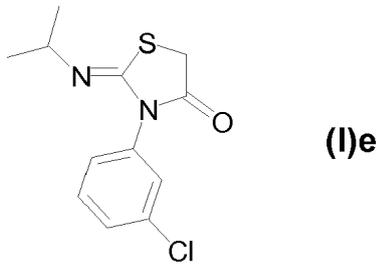


[0106]

[0107] 2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-o-톨릴-티아졸리딘-4-원은 방법 A에 따라 수득된다. LC-MS:  $t_R = 0.67$  min,  $[M+1]^+ = 249$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.35-7.28 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.51 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.11 (d, 3H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.1, 136.1, 134.6, 131.1, 129.2,

128.6, 126.9, 53.9, 32.6, 23.4, 23.3, 17.6.

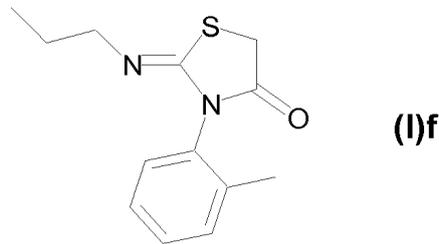
[0108] 골격 5:



[0109]

[0110] 2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원은 방법 A에 기술된 바와 같이 제조된다. LC-MS:  $t_R = 0.76$  min,  $[M+1]^+ = 269$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.43-7.20 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.51 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.15 (d, 6H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.0, 136.2, 134.4, 129.9, 128.7, 128.5, 126.4, 53.9, 32.5, 23.3.

[0111] 골격 6:



[0112]

[0113] 2-[(Z)-프로필이미노]-3-o-톨릴-티아졸리딘-4-원은 방법 A에 따라 수득된다.

[0114] LC-MS:  $t_R = 0.67$  min,  $[M+1]^+ = 249$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34-7.26 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.1, 136.1, 134.5, 131.1, 129.4, 128.6, 127.1, 54.4, 32.6, 23.6, 17.6, 11.8.

**표 1**

[0115] 화학식 (I)의 2-이미노-티아졸리딘-4-원의 합성의 결과 요약

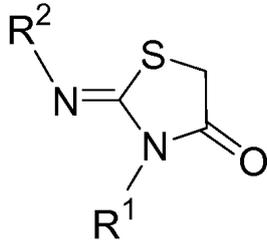
골격	화합물	수율 [%]	이성체 비율 <sup>a)</sup>	LC-MS에 의한 화학식 (I)의 화합물의 순도[area%] <sup>b)</sup>
1	(I)a	79	95.0 : 5.0	78.5
2	(I)b	53	91.5 : 8.5	85.4
3	(I)c	74	93.0 : 7.0	89.0
4	(I)d	73	97.0 : 3.0	93.6
5	(I)e	77	96.6 : 3.4	90.1
6	(I)f	72	95.5 : 4.5	85.4

[0116] a)  $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 측정됨

[0117] b) 230 nm에서

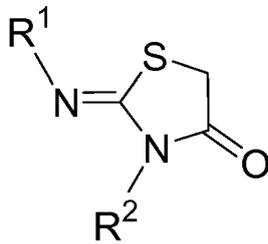
[0118] 상기 표 1에 제시된 이성체(isomer)의 비율은  $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 측정에서, 화학식 (III)의 소량 위치이성체(minor regioisomer)에 대한 화학식 (I)의 대량 위치이성체(major regioisomer)의 비율을 지칭한다.

[0119] **화학식 I**



[0120]

**화학식 III**

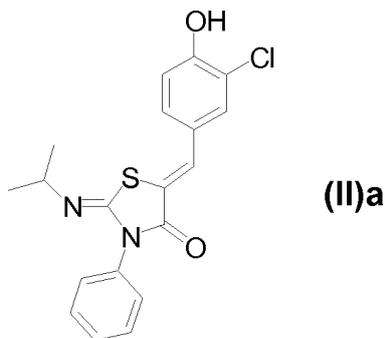


[0121]

[0122] 화학식 (II)의 화합물을 제공하는 화학식 (I)의 화합물과 구조식 3의 화합물의 Knoevenagel 축합(condensation)을 위한 전형적인 절차(방법 B)

[0123] 아세트산 (10 ml)에 녹인 화학식 (I)의 2-이미노-티아졸리딘-4-원 (4.27 mmol), 구조식 3의 4-하이드록시-벤즈알데히드 (4.27 mmol)와 아세트산나트륨 (700 mg, 8.54 mmol)의 용액은 60°C에서 15시간 동안 교반한다. 현탁액은 20°C로 냉각하고 여과한다. 누체(nutsche) 상에서 덩어리는 물과 아세트산의 혼합물 (5 ml, 1/1 [v]/[v])로 세척한다. 산물은 감압 하에 건조시킨다.

[0124] **실시예 1:**



[0125]

[0126] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 B에 따라 수득된다.

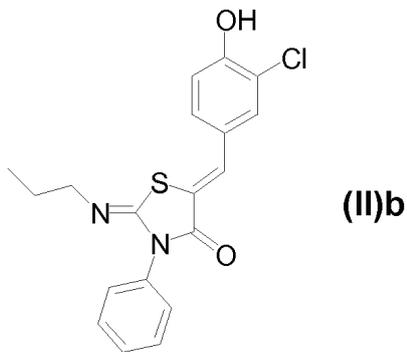
[0127] LC-MS:  $t_R = 1.02 \text{ min}$ ,  $[M+1]^+ = 373$ ;

[0128]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  10.9 (s br, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.55 (hept,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1H), 1.10 (d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 6H);

[0129]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.0, 155.2, 146.1, 135.9, 132.4, 130.4, 129.3, 128.9, 128.8, 126.3, 121.0, 119.1, 117.7, 54.8, 24.0;

[0130] m.p.:  $270^\circ\text{C}$ .

[0131] **실시예 2:**



[0132]

[0133] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 B에 따라 수득된다.

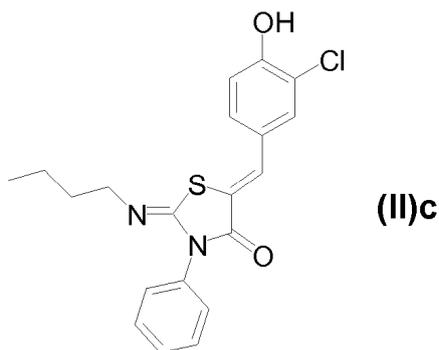
[0134] LC-MS:  $t_R = 1.01 \text{ min}$ ,  $[M+1]^+ = 373$ ;

[0135]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  10.2 (s br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.29 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 1.54 (hex,  $J = 7.3$ , 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H);

[0136]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.1, 155.2, 147.8, 135.9, 132.4, 130.3, 129.3, 128.9, 128.8, 126.3, 121.0, 119.2, 117.7, 54.7, 23.8, 12.2;

[0137] m.p.:  $200^\circ\text{C}$ .

[0138] **실시예 3:**



[0139]

[0140] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리텐)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 B에 따라 수득된다.

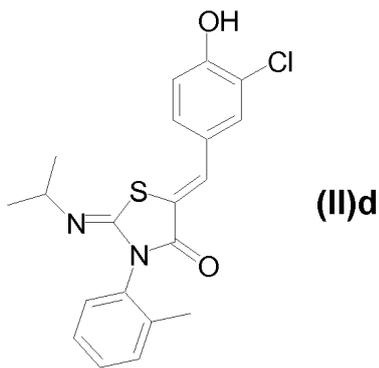
[0141] LC-MS:  $t_R = 1.05$  min,  $[M+1]^+ = 387$ ;

[0142]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.33 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);

[0143]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.0, 155.4, 147.7, 135.9, 132.5, 130.3, 129.4, 128.95, 128.86, 128.2, 126.2, 121.0, 119.1, 117.7, 52.7, 32.7, 20.4, 14.2;

[0144] m.p.: 192°C.

[0145] **실시예 4:**



[0146]

[0147] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리텐)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원은 방법 B에 따라 수득된다.

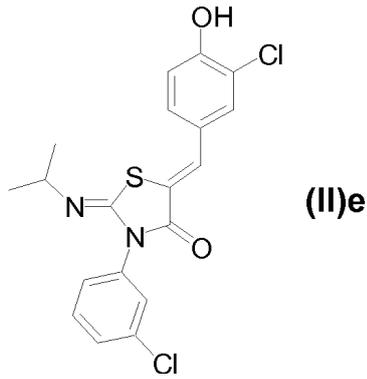
[0148] LC-MS:  $t_R = 1.04$  min,  $[M+1]^+ = 387$ ;

[0149]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.55 (hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.10 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 1.08 (d, 3H);

[0150]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  165.8, 155.3, 145.3, 136.3, 135.2, 132.5, 131.1, 130.4, 129.50, 129.46, 129.0, 127.3, 126.2, 121.1, 119.0, 117.7, 54.9, 24.1, 24.0, 17.6;

[0151] m.p.: 252°C.

[0152] 실시예 5:



[0153]

[0154] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(3-클로로-페닐)-티아졸리딘-4-원은 방법 B에 따라 수득된다.

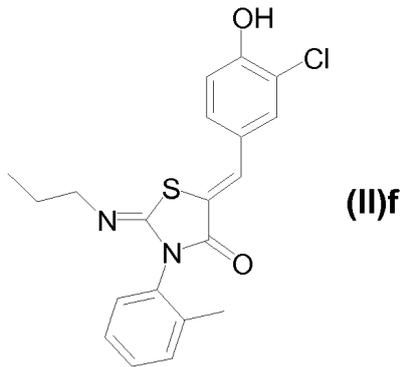
[0155] LC-MS:  $t_R = 1.07$  min,  $[M+1]^+ = 407$ ;

[0156]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.55 (hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.10 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);

[0157]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  165.9, 155.5, 145.9, 137.2, 133.3, 132.5, 130.9, 130.4, 129.05, 129.01, 128.9, 127.9, 126.1, 121.1, 118.8, 117.8, 54.8, 24.0;

[0158] m.p.: 272°C.

[0159] 실시예 6:



[0160]

[0161] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원은 방법 B에 따라 수득된다.

[0162] LC-MS:  $t_R = 1.03$  min,  $[M+1]^+ = 387$ ;

[0163]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);

[0164]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  165.8, 155.3, 147.0, 136.3, 135.2, 132.5, 131.1, 130.3, 129.53, 129.50, 129.0, 127.3, 126.2, 121.1, 119.0, 117.8, 54.8, 23.9, 17.6, 12.2;

[0165] m.p.: 199°C.

**표 2**

[0166] 방법 B에 따라, 화학식 (II)의 화합물을 산출하는 Knoevenagel 반응의 결과 요약

실시예	화합물	수율 [%]	LC-MS에 의한 화학식 (II)의 화합물의 순도[area%] <sup>a)</sup>
1	(II)a	71	100
2	(II)b	77	100
3	(II)c	84	100
4	(II)d	73	100
5	(II)e	60	100
6	(II)f	69	100

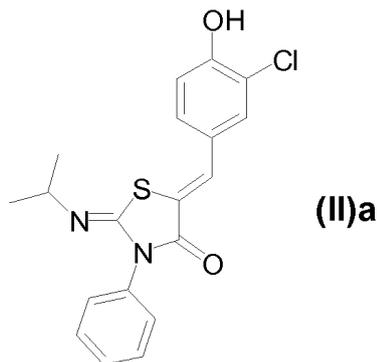
[0167] a) 254 nm에서

[0168] 화학식 (II)의 Knoevenagel 산물의 제조를 위한 전형적인 원-팟(one-pot) 절차(방법 C)

[0169] 디클로로메탄 (20 ml)에 녹인 구조식 1의 아릴이소티오시아네이트 (14.8 mmol) 용액에 20°C에서, 구조식 2의 알킬 아민 (14.8 mmol)을 분량으로 첨가한다. 용액은 20°C에서 15분 동안 교반한다. 용액은 0°C로 냉각한다. 온도가 5°C 이상으로 상승하지 않도록 브로모-아세틸 브롬화물 (1.287 ml, 14.8 mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 반응 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반한다. 반응 혼합물에 0°C에서, 피리딘 (2.453 ml, 30.3 mmol)을 첨가한다. 혼합물은 추가로 15분 동안 교반한다. 혼합물은 20°C로 데운다. 화학식 (I)과 (III)의 위치이성체의 비율을 결정하기 위하여 공정 제어(in-process control)를 수행한다. 디클로로메탄은 감압 하에 제거한다. 잔류물에 구조식 3의 4-하이드록시-벤즈알데히드 (14.8 mmol), 아세트산나트륨 (2.427 g, 29.6 mmol)과 아세트산 (20 ml)을 첨가한다. 반응 혼합물은 60°C에서 15시간 동안 교반한다. 현탁액은 20°C로 냉각하고 물 (20 ml)을 첨가한다. 현탁액은 여과한다. 누체(nutsche) 상에서 덩어리는 물과 아세트산의 혼합물 (10 ml, 1/1 [v]/[v])로 세척한다. 산물은 감압 하에 건조시킨다.

[0170] 대안적 방법 C'에서, 아래의 변화를 제외하고 상기 방법 C에서 기술된 바와 동일한 절차를 추종한다: 대부분의 디클로로메탄은 대기압(ambient pressure) 하에 상승된 온도(55-65°C)에서 제거한다. 현탁액을 20°C로 냉각하고 구조식 3의 벤즈알데히드와의 반응 이후에 물을 첨가하는 대신에, 더욱 많은 용매를 감압 하에 75-85°C에서 제거하고, 60°C에서 물 (20 ml)을 첨가한다. 현탁액은 여과하고, 누체 상에서 덩어리는 물과 아세트산의 혼합물 (10 ml)로 세척하고, 이후 선택적으로, 물 (10 ml)로 세척한다. 산물은 감압 하에 20-75°C에서 건조시킨다.

[0171] 실시예 7:

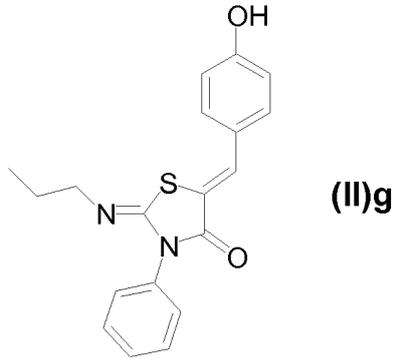


[0172]

[0173] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리텐)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0174] 분석 데이터는 실시예 1을 참조한다.

[0175] **실시예 8:**



[0176]

[0177] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리텐)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

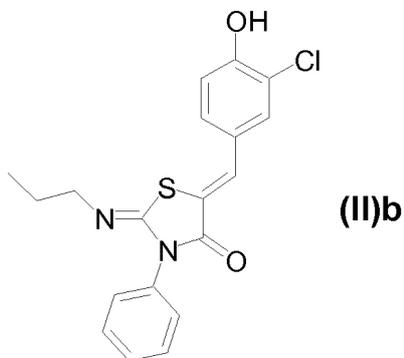
[0178] LC-MS:  $t_R = 0.93 \text{ min}$ ,  $[M+1]^+ = 339$ ;

[0179]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  10.2 (s br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.29 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 1.54 (hex,  $J = 7.3$ , 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H);

[0180]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.3, 159.9, 148.2, 136.0, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 125.0, 117.3, 116.8, 54.6, 23.8, 12.2;

[0181] m.p.: 232°C.

[0182] **실시예 9:**

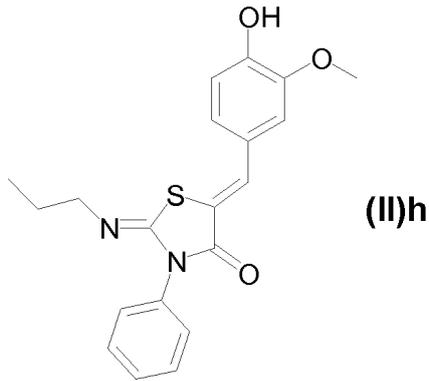


[0183]

[0184] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리텐)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0185] 분석 데이터는 실시예 2를 참조한다.

[0186] 실시예 10:



[0187]

[0188] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

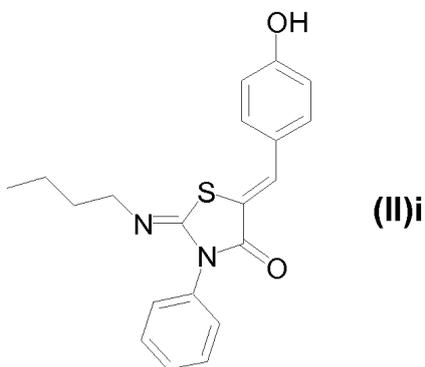
[0189] LC-MS:  $t_R = 0.95 \text{ min}$ ,  $[M+1]^+ = 369$ ;

[0190]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  9.84 (s br, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 1.54 (hex,  $J = 7.3$ , 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H);

[0191]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.2, 149.4, 148.4, 135.9, 130.7, 129.4, 129.0, 128.8, 125.4, 123.9, 121.0, 117.5, 116.7, 115.1, 56.2, 54.5, 23.8, 12.2;

[0192] m.p.: 173°C.

[0193] 실시예 11:



[0194]

[0195] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0196] LC-MS:  $t_R = 0.98 \text{ min}$ ,  $[M+1]^+ = 353$ ;

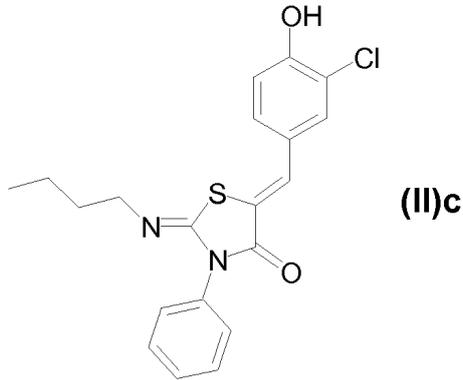
[0197]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  10.2 (s br, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.33 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H);

[0198]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.3, 159.9, 148.1, 136.0, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 125.0, 117.3,

116.7, 52.7, 32.7, 20.4, 14.2;

[0199] m.p.: 228°C.

[0200] **실시예 12:**

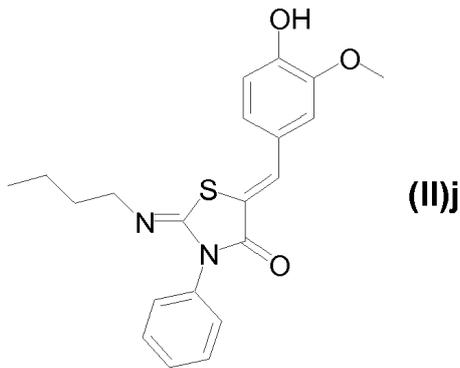


[0201]

[0202] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0203] 분석 데이터는 실시예 3을 참조한다.

[0204] **실시예 13:**



[0205]

[0206] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-부틸이미노]-3-페닐-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

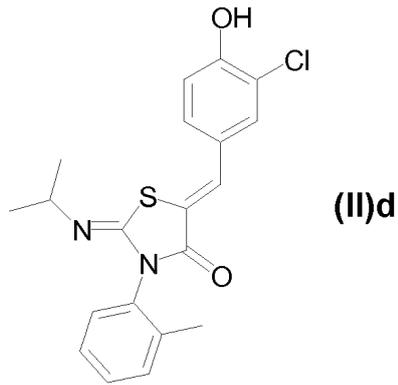
[0207] LC-MS:  $t_R = 0.99$  min,  $[M+1]^+ = 383$ ;

[0208]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  9.86 (s br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);

[0209]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.2, 149.4, 148.4, 148.1, 136.0, 130.6, 129.3, 129.0, 128.8, 125.5, 123.9, 117.5, 116.7, 115.1, 56.2, 52.6, 32.6, 20.3, 14.2;

[0210] m.p.: 164°C.

[0211] 실시예 14:

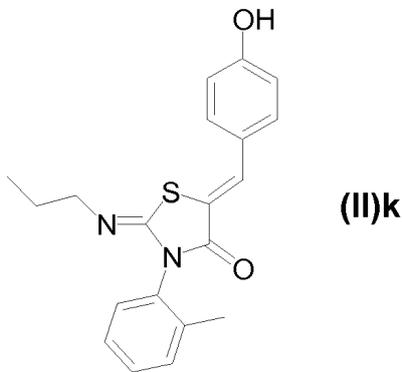


[0212]

[0213] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-이소프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0214] 분석 데이터는 실시예 4를 참조한다.

[0215] 실시예 15:



[0216]

[0217] 5-(4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

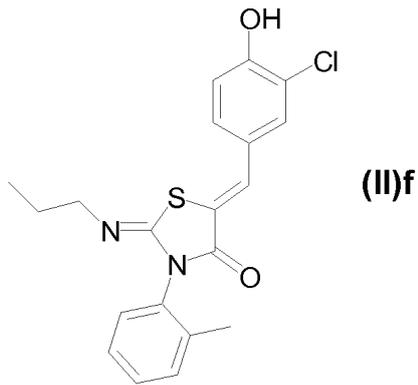
[0218] LC-MS:  $t_R = 0.97$  min,  $[M+1]^+ = 353$ ;

[0219]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  11.1 (s br, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 4H), 6.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);

[0220]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.0, 159.9, 147.5, 136.3, 135.3, 132.7, 131.1, 130.4, 129.6, 129.4, 127.3, 124.9, 117.2, 116.8, 54.7, 23.9, 17.6, 12.2;

[0221] m.p.: 198°C.

[0222] 실시예 16:

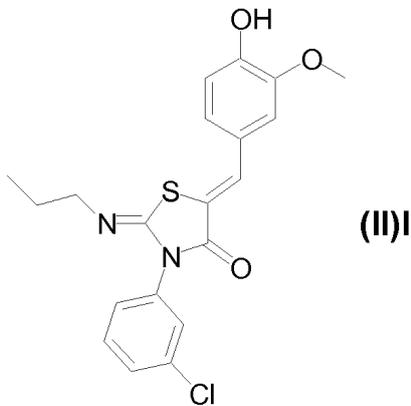


[0223]

[0224] 5-(3-클로로-4-하이드록시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(o-톨릴)-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0225] 분석 데이터는 실시예 6을 참조한다.

[0226] 실시예 17:



[0227]

[0228] 5-(4-하이드록시-3-메톡시-벤즈-(Z)-일리덴)-2-[(Z)-프로필이미노]-3-(3-클로로페닐)-티아졸리딘-4-원은 방법 C에 따라 수득된다.

[0229] LC-MS:  $t_R = 1.02 \text{ min}$ ,  $[M+1]^+ = 403$ ;

[0230]  $^1\text{H-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  9.86 (s br, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H);

[0231]  $^{13}\text{C-NMR}$  (제2의 DMSO):  $\delta$  166.0, 149.5, 148.4, 148.0, 137.2, 133.3, 130.86, 130.80, 129.1, 128.9, 128.0, 125.4, 123.9, 117.5, 116.7, 115.2, 56.2, 54.5, 23.9, 12.2;

[0232] m.p.: 200°C.

**표 3**

[0233] 방법 C에 따라, 화학식 (II)의 화합물을 산출하는 원-팟(one-pot) 절차의 결과

실시예	화합물	수율 [%]	화학식 (I)과 (III)의 중간물질의 이성체 비율 <sup>a)</sup>	LC-MS에 의한 화학식 (II)의 화합물의 순도[area%] <sup>b)</sup>
7	(II)a	88	97:3	100
8	(II)g	80	94:6	100
9	(II)b	80	94:6	89.0
10	(II)h	96	93:7	100
11	(II)i	82	94:6	100
12	(II)c	86	94:6	97
13	(II)j	84	94:6	76
14	(II)d	83	96:4	100
15	(II)k	78	97:3	94
16	(II)f	84	97:3	98
17	(II)l	84	95:5	100

[0234] a) 아세트산으로의 용매 교체에 앞서, 피리딘의 첨가 이후에 250 nm에서 LC-MS에 의해 측정됨

[0235] b) 254 nm에서

[0236] 상기 표 3에 제시된 이성체(isomer)의 비율은 화학식 (III)의 소량 위치이성체(minor regioisomer)에 대한 화학식 (I)의 대량 위치이성체(major regioisomer)의 비율을 지칭하는데, 상기 이성체는 화학식 (II)의 화합물의 제조에서 중간물질로서 존재한다. 이들 이성체의 비율은 공정 제어(in-process control) 동안 LC-MS에 의해 결정된다.