



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

(45) 공고일자 2014년12월01일  
 (11) 등록번호 10-1468209  
 (24) 등록일자 2014년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 291/04* (2006.01) *B01J 31/28* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2013-0018026  
 (22) 출원일자 2013년02월20일  
 심사청구일자 2013년02월20일  
 (65) 공개번호 10-2014-0104173  
 (43) 공개일자 2014년08월28일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020110138600 A

(73) 특허권자  
**한국화학연구원**  
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)  
 (72) 발명자  
**이기인**  
 대전 유성구 어은로 57, 113동 305호 (어은동, 한빛아파트)  
**피차이아 아리갈라**  
 대전시 유성구 신성로 19 한국화학연구원 기숙사  
 미래관 C-312호  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**이원희**

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **4차 탄소를 갖는 아민 유도체 및 이의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 4차 탄소를 갖는 아민 유도체 및 구리계 촉매를 이용한 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법은 구리계 촉매 하에서 시클릭 술폰아미데이트 이민과 그리나드 시약을 반응하여 다양한 치환기, 특히 비치환 또는 치환된 페닐로 치환된 페닐기가 도입된 4차 시클릭 술폰아미데이트 유도체를 종래의 어떤 방법보다도 높은 수율로 수득할 수 있는 효과가 있으므로, 4차 아미노산 유도체의 전구체로 사용되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조에 유용할 수 있다.

(72) 발명자

**김미리**

대전 유성구 신성로62번길 6, 202호 (신성동)

**황인택**

충남 계룡시 엄사면 연화동길 17,

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 SI-1201

부처명 기획예산처

연구관리전문기관 산업기술연구회

연구사업명 정부출연 일반사업

연구과제명 나노촉매 플랫폼 기술 기반구축사업

기 여 율 1/1

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

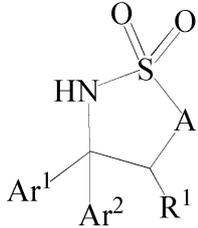
---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미드 유도체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 페닐, 퓨릴 또는 나프탈레닐이고, 여기서, 상기 치환된 페닐, 치환된 퓨릴 또는 치환된 나프탈레닐은 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되고,

R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 페닐이고,

A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H 또는 Boc이다).

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

상기 Ar<sup>1</sup>은 페닐, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐 또는 나프탈레닐이고,

Ar<sup>2</sup>는 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-퓨릴 또는 3-퓨릴이고,

R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 페닐이고,

A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H 또는 Boc인 것을 특징으로 하는 시클릭 술폰아미드 유도체.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미드 유도체는,

- 1) 4-페닐-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- 2) 4,4-디페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- 3) 4-페닐-4-(3-메톡시페닐)-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- 4) 4-페닐-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

시드,

5) 4-(2-메톡시페닐)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

6) 4-(2-메톡시페닐)-4-(3-메톡시페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

7) 4-(2-메톡시페닐)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

8) 4-(2-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

9) 4-(4-브로모페닐)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

10) 4-(4-브로모페닐)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

11) 4-(2-나프틸)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

12) 4-(2-나프틸)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

13) 4-(2-퓨릴)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

14) 4-(2-퓨릴)-4-(3-메톡시페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

15) 4-(2-퓨릴)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

16) 4-(2-퓨릴)-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

17) 4,4-디페닐-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

18) 4-페닐-4-(4-메틸페닐)-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

19) 4,4,5-트리페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,

20) 3,3-디페닐[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드,

21) 5-t-부틸옥시카보닐-3,3-디페닐[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드, 및

22) 5-t-부틸옥시카보닐-3-페닐-3-(4-메틸페닐)[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드,

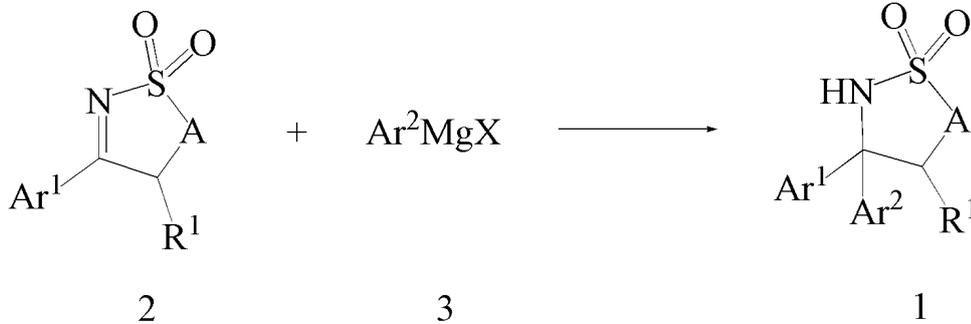
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 시클릭 숄파미데이트 유도체.

#### 청구항 4

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 시클릭 술파미데이트 이민(cyclic sulfamidate imine) 화합물을 유기용매 중에서 구리계 촉매와 함께 화학식 3으로 표시되는 그리냐드(Grignard) 시약과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 시클릭 술파미데이트 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 페닐, 퓨릴 또는 나프탈레닐이고, 여기서, 상기 치환된 페닐, 치환된 퓨릴 또는 치환된 나프탈레닐은 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되고,

R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 페닐이고,

A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H 또는 Boc이고,

X는 할로겐이다).

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 유기용매는 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 또는 테트라하이드로퓨란(THF)인 것을 특징으로 하는 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법.

#### 청구항 6

제 4 항에 있어서,

상기 유기용매는 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)인 것을 특징으로 하는 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법.

#### 청구항 7

제 4 항에 있어서,

상기 구리계 촉매는 Cu(OTf)<sub>2</sub>(Copper(II) trifluoromethanesulfonate)인 것을 특징으로 하는 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법.

#### 청구항 8

제 4 항에 있어서,

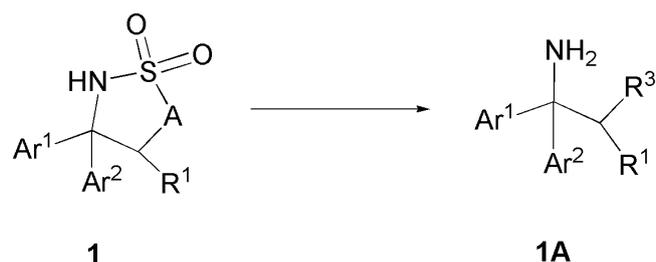
상기 구리계 촉매에 대한 화학식 2로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 이민 화합물의 몰비(Substrate/Catalyst)는 1-5 mol%인 것을 특징으로 하는 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법.

**청구항 9**

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체를 용매 중에서 탈고리화 반응시켜 화학식 1A로 표시되는 4차 아미노산 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 4차 아미노산 유도체의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 페닐, 푸릴 또는 나프탈레닐이고, 여기서, 상기 치환된 페닐, 치환된 푸릴 또는 치환된 나프탈레닐은 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되고,

R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 페닐이고,

A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H 또는 Boc이고,

R<sup>3</sup>은 -OH, -OPh, -NHBn 또는 -PPh<sub>2</sub>이다).

**청구항 10**

제 9 항에 있어서,

상기 용매는 에틸아세테이트, 톨루엔, 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 테트라하이드로퓨란(THF), 아세트니트릴 및 이소프로판올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 4차 아미노산 유도체의 제조방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 4차 탄소를 갖는 아민 유도체 및 구리계 촉매를 이용한 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 광학 활성을 갖는 카이랄(chiral) 아민은 천연물, 약제, 카이랄 리간드 및 카이랄 빌딩 블록(building block)으로 널리 사용되기 때문에 온건한 조건 하에서 이민의 촉매환원 반응을 통해 거울상 이성질체적으로 순수한 아민을 수득하는 것은 유기합성 및 약학 산업분야에서 중요하다. 이에 유기금속 촉매 반응, 전이금속 촉매를 이용한

비대칭 수소화 반응 및 수소 전이화(transfer hydrogenation) 반응, 나아가 이미노기를 포함하는 기질의 이성질체적 선택성이 있는 알킬화, 아릴화 및 시안화 반응 등에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다(Org. Lett. 2006, 8, 979; J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 2880).

[0003] 거울상 이성질체적으로 순수한 아민을 수득하는 방법 중, 입체화학적으로 장애를 받는 화합물이 결합된 이민, 예를 들어 시클릭 술파미데이트 이민(cyclic sulfamidate imine) 유도체를 환원시키는 방법이 거울상 이성질체적 선택성이 높은 아민을 제조하는 효과적인 방법으로 공지되어 있다. 이는 술포닐기가 결합된 시클릭 이민의 기하학적인 구조가 환원 후에도 그대로 유지되고, 다양한 치환기를 도입하여도 이의 고정된 기하학적 구조가 영향을 받지 않기 때문인 것으로 알려져 있기 때문이다(Org. Lett. 2007, 9, 3283, Tetrahedron 2003, 59, 2581).

[0004] 상기 시클릭 술파미데이트 이민 화합물의 환원에 의해 수득된 시클릭 술파미데이트 유도체는 생리학적으로 중요한 아미노산, 아미노알코올 및 디아민으로 다양하게 전환될 수 있는 전구체로서 중요하다. 일반적으로, 거울상 이성질체적으로 순수한 시클릭 술파미데이트 유도체는 아미노산으로부터 통상적인 합성 또는 버게스(Burgess) 시약을 사용한 1,2-디올의 입체선택적 전환에 의해 제조될 수 있다.

[0005] 그리나드(Grignard) 시약을 이용하여 시클릭술파미데이트이민 화합물에 치환기를 도입하면서 4차 시클릭 술파미데이트 유도체로 전환시키는 방법이 보고되어 있다. 상기 방법에 따르면, MTBE(methyl tert-butyl ether) 용매 중에서 0 °C의 낮은 온도에서 Grignard 시약을 시클릭술파미데이트이민과 반응시켜 비교적 높은 수율로 치환된 시클릭 술파미데이트를 합성할 수 있으나, Grignard 시약이 알킬기인 경우에만 가능하고, 치환기가 페닐 또는 비닐기인 경우에는 적용할 수 없는 단점이 있다(Synthesis 2010, 2361).

[0006] 따라서, 유기 합성 및 약학 분야에서 널리 이용되는 4차 아미노산 유도체, 특히 α, α-디아릴 기를 함유하는 4차 아미노산 유도체의 전구체 화합물인 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법에 대한 큰 관심이 모아지고 있다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 다양한 치환기로 치환된 4차 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법을 연구하던 중, 구리계 촉매 하에서 시클릭술파미데이트이민과 그리나드 시약을 반응하여 다양한 치환기, 특히 비치환 또는 치환된 페닐기가 도입된 4차 시클릭 술파미데이트 유도체를 종래의 어떤 방법보다도 높은 수율로 수득할 수 있는 제조방법을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0008] (특허문헌 0001) KR 10-2011-0006377
- (특허문헌 0002) KR 10-2011-0006389

**비특허문헌**

- [0009] (비특허문헌 0001) Synthesis 2010, 14, 2361

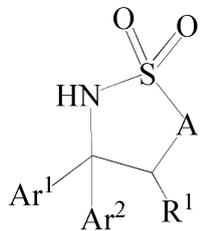
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0010] 본 발명의 목적은 4차 아미노산 유도체의 전구체로 사용가능한 시클릭 술파미데이트 유도체를 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 시클릭 술파미데이트 유도체를 이용한 4차 아미노산 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

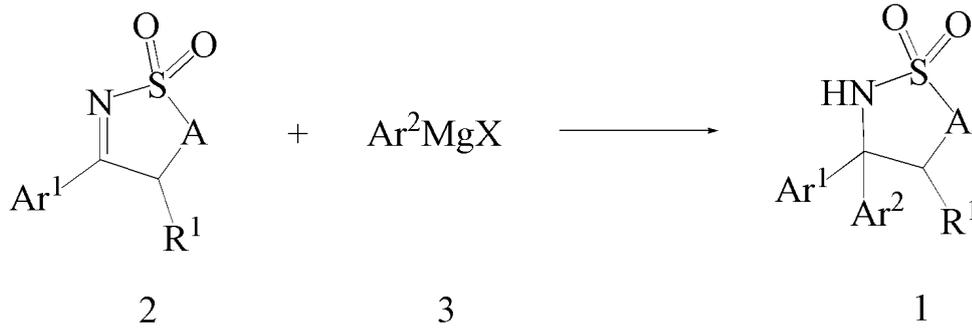
**과제의 해결 수단**

- [0013] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술파미데이트 유도체를 제공한다.
- [0014] [화학식 1]



- [0015]
- [0016] 상기 화학식 1에서,
- [0017] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8 원자 단일고리 헤테로아릴 또는 8 내지 12 원자 이중고리 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴은 할로겐, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환될 수 있고,
- [0018] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,
- [0019] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H, Boc 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.
- [0020] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
- [0021] 화학식 2로 표시되는 시클릭 술파미데이트 이민(cyclic sulfamidate imine) 화합물을 유기용매 중에서 구리계 촉매와 함께 화학식 3으로 표시되는 그리냐드(Grignard) 시약과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 시클릭 술파미데이트 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 시클릭 술파미데이트 유도체의 제조방법:

[0022] [반응식 1]



[0023]

[0024] 상기 화학식 1에서,

[0025] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8 원자 단일고리 헤테로아릴 또는 8 내지 12 원자 이중고리 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴은 할로젠, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환될 수 있고,

[0026] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

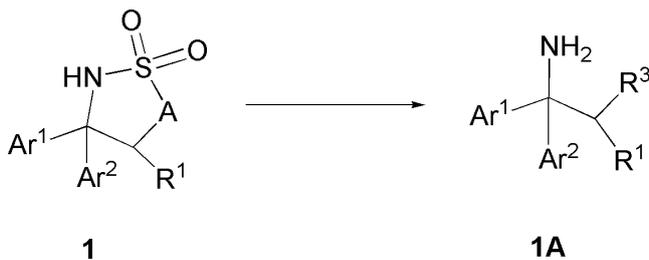
[0027] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H, Boc 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0028] X는 할로젠이다.

[0029] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0030] 화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미드 유도체를 용매 중에서 탈고리화 반응시켜 화학식 1A로 표시되는 4차 아미노산 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 4차 아미노산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0031] [반응식 2]



[0032]

[0033] 상기 반응식 2에서,

[0034] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8 원자 단일고리 헤테로아릴 또는 8 내지 12 원자 이중고리 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴은 할로젠, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환될 수 있고,

[0035] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

[0036] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H, Boc 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0037] R<sup>3</sup>은 -OH, -OPh, -NHBn 또는 -PPh<sub>2</sub>이다.

**발명의 효과**

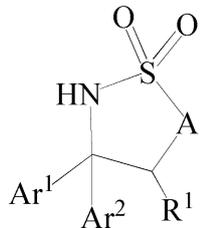
[0038] 본 발명에 따른 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법은 구리계 촉매 하에서 시클릭 술폰아미데이트 이민과 그리나드 시약을 반응하여 다양한 치환기, 특히 비치환 또는 치환된 페닐로 치환된 페닐기가 도입된 4차 시클릭 술폰아미데이트 유도체를 종래의 어떤 방법보다도 높은 수율로 수득할 수 있는 효과가 있으므로, 4차 아미노산 유도체의 전구체로 사용되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조에 유용할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0039] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0040] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체:

[0041] [화학식 1]



[0042]

[0043] (상기 화학식 1에서,

[0044] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8 원자 단일고리 헤테로아릴 또는 8 내지 12 원자 이중고리 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴은 할로젠, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환될 수 있고,

[0045] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

[0046] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H, Boc 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0047] 바람직하게는,

[0048] 상기 Ar<sup>1</sup>은 페닐, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐 또는 나프탈레닐이고,

[0049] Ar<sup>2</sup>는 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-퓨릴 또는 3-퓨릴이고,

[0050] R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 페닐이고,

[0051] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H 또는 Boc이다.

- [0052] 상기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술과미데이트 유도체의 예로는 하기의 화합물들을 예로 들 수 있다:
- [0053] 1) 4-페닐-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0054] 2) 4,4-디페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0055] 3) 4-페닐-4-(3-메톡시페닐)-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0056] 드,
- [0057] 4) 4-페닐-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0058] 시드,
- [0059] 5) 4-(2-메톡시페닐)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0060] 드,
- [0061] 6) 4-(2-메톡시페닐)-4-(3-메톡시페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0062] 2,2-디옥시드,
- [0063] 7) 4-(2-메톡시페닐)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0064] 2,2-디옥시드,
- [0065] 8) 4-(2-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0066] 2,2-디옥시드,
- [0067] 9) 4-(4-브로모페닐)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0068] 드,
- [0069] 10) 4-(4-브로모페닐)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0070] 2,2-디옥시드,
- [0071] 11) 4-(2-나프틸)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0072] 12) 4-(2-나프틸)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0073] 옥시드,
- [0074] 13) 4-(2-퓨릴)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0075] 14) 4-(2-퓨릴)-4-(3-메톡시페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0076] 옥시드,
- [0077] 15) 4-(2-퓨릴)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0078] 시드,
- [0079] 16) 4-(2-퓨릴)-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0080] 디옥시드,
- [0081] 17) 4,4-디페닐-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0082] 18) 4-페닐-4-(4-메틸페닐)-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0083] 디옥시드,
- [0084] 19) 4,4,5-트리페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드,
- [0085] 20) 3,3-디페닐[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드,
- [0086] 21) 5-t-부틸옥시카보닐-3,3-디페닐[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드, 및
- [0087]

[0088] 22) 5-t-부틸옥시카보닐-3-페닐-3-(4-메틸페닐)[1,2,5]티아디아

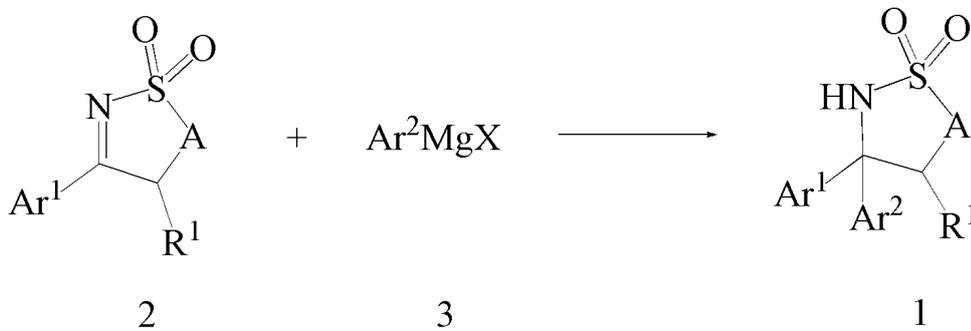
[0089] 졸리딘 1,1-디옥시드.

[0090] 본 발명에 따른 상기 시클릭 술폰아미데이트 유도체는 유기 합성 및 약학 분야에서 널리 이용되는 4차 아미노산 유도체, 특히  $\alpha, \alpha$ -디아릴 기를 함유하는 4차 아미노산 유도체의 전구체 화합물로 사용될 수 있는 것을 특징으로 한다.

[0091] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0092] 화학식 2로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 이민(cyclic sulfamidate imine) 화합물을 유기용매 중에서 구리계 촉매와 함께 화학식 3으로 표시되는 그리냐드(Grignard) 시약과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0093] [반응식 1]



[0094]

[0095] 상기 화학식 1에서,

[0096] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8 원자 단일고리 헤테로아릴 또는 8 내지 12 원자 이중고리 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴은 할로젠, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환될 수 있고,

[0097] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

[0098] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H, Boc 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0099] X는 할로젠이다.

[0100] 본 발명은 4차 아미노산 유도체의 전구체로 사용될 수 있는 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법에 그 특징이 있는 발명으로, 종래의 합성방법으로는 상기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체에서 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup> 위치는 입체장애효과(steric effect)에 의해서 페닐기와 같은 큰 치환기를 동시에 도입하기가 어려웠으나, 본 발명에서는 특정 구리계 촉매와 반응 조건으로 이를 해결하여 높은 수율로 이들을 얻을 수 있는 방법을 알아낸 것을 특징으로 한다.

[0101] 이하, 본 발명에 따른 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법을 상세히 설명한다.

[0102] 본 발명에 따른 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조방법은 화학식 2로 표시되는 시클릭 술폰아미데이트 이민

(cyclic sulfamidate imine) 화합물을 유기용매 중에서 구리계 촉매와 함께 화학식 3으로 표시되는 그리냐드 (Grignard) 시약과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 시클릭 술포아미데이트 유도체를 제조하는 단계로 구성된다.

[0103] 여기서, 상기 유기용매로는 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 또는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있고, 바람직하게는 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)를 사용할 수 있다.

[0104] 또한, 상기 구리계 촉매로는 Cu(OTf)<sub>2</sub>(Copper(II) trifluoromethanesulfonate)를 사용하는 것을 특징으로 하나, 이에 제한하지 않는다.

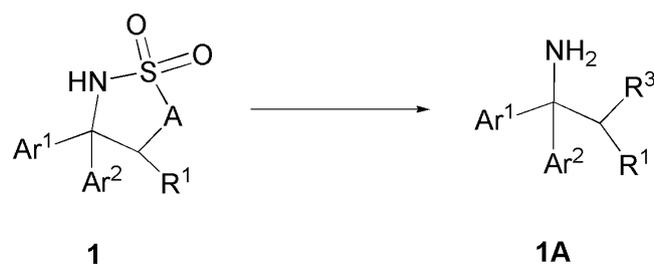
[0105] 종래의 합성방법에서는 상기 화학식 1로 표시되는 시클릭 술포아미데이트 유도체에서 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup> 위치는 입체장애 효과(steric effect)에 의해서 페닐기와 같은 큰 치환기를 동시에 도입하기가 어려웠으나, 본 발명에 따른 시클릭 술포아미데이트 유도체의 제조방법에서 상기 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 또는 테트라하이드로퓨란(THF) 용매에서 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매와 함께 그리냐드 시약과 반응시킴에 따라서, 상기 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup> 위치에 아릴 치환기를 동시에 높은 수율로 치환할 수 있다.

[0106] 나아가, 상기 구리계 촉매에 대한 화학식 2로 표시되는 시클릭술포아미데이트 화합물의 몰비(Substrate/Catalyst)는 1-5 mol%인 것이 바람직하다.

[0107] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0108] 화학식 1로 표시되는 시클릭술포아미데이트 유도체를 용매 중에서 탈고리화 반응시켜 화학식 1A로 표시되는 4차 아미노산 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 4차 아미노산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0109] [반응식 2]



[0110]

[0111] 상기 반응식 2에서,

[0112] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 각각 비치환 또는 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8 원자 단일고리 헤테로아릴 또는 8 내지 12 원자 이중고리 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환된 C<sub>6-12</sub>의 단일고리 또는 이중고리 아릴은 할로젠, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환될 수 있고,

[0113] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

[0114] A는 O 또는 NR<sup>2</sup>이고, 여기서 상기 R<sup>2</sup>는 H, Boc 또는 C<sub>1-4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0115] R<sup>3</sup>은 -OH, -OPh, -NHBn 또는 -PPh<sub>2</sub>이다.

[0116] 이하, 본 발명에 따른 4차 아미노산 유도체의 제조방법을 상세히 설명한다.

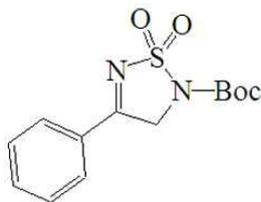
[0117] 본 발명에 따른 4차 아미노산 유도체의 제조방법은 화학식 1로 표시되는 시클릭 술포아미데이트 유도체를 용매 중에서 환원제 존재 하에서 탈고리화 반응시켜 화학식 1A로 표시되는 4차 아미노산 유도체를 제조하는 단계로 구성된다.

[0118] 여기서, 상기 용매로는 에틸아세테이트, 톨루엔, 메틸렌클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술포사이드(DMSO), 테트라하이드로퓨란(THF), 아세토니트릴, 이소프로판올 등을 사용할 수 있고, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용하는 것이 바람직하다.

[0119] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 시클릭 술포아미데이트 유도체의 제조방법은 구리계 촉매 하에서 시클릭 술포아미데이트 이민과 그리나드 시약을 반응하여 다양한 치환기, 특히 비치환 또는 치환된 페닐로 치환된 페닐기가 도입된 4차 시클릭 술포아미데이트 유도체를 종래의 어떤 방법보다도 높은 수율로 수득할 수 있는 효과가 있으므로, 4차 아미노산 유도체의 전구체로 사용되는 시클릭 술포아미데이트 유도체의 제조에 유용할 수 있다.

[0120] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0121] <제조예 1> 2-*t*-부틸옥시카보닐-4-페닐-2,3-디히드로-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥시드의 제조



[0122]

[0123] 4-페닐-2,3-디히드로-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥시드 196 mg (1 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL에 녹인 용액에, Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (328 mg, 1.5 mmol), 그리고 DMAP (5 mg, cat)을 각각 가한다. 반응혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응물에 포화 염화암모늄 수용액을 가하여 반응을 종료한다. 유기층을 분리하고, 물층은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 물(10mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(hexane/EtOAc=9/1)로 정제하여 목적물을 수득한다.

[0124] Light yellow solid (275.3 mg, 93%);

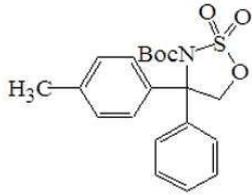
[0125] mp: 95.3-96.2 °C;

[0126] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.70(t, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.56(t, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 5.05(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.58(s, 9H, C-CH<sub>3</sub>)ppm;

[0127] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>171.9, 148.8, 135.5, 129.5, 128.7, 128.6, 85.4, 53.0, 28.0ppm;

[0128] EIMS (70 eV) (rel intensity):  $m/z$  296 (63%)  $[M]^+$ .

[0129] <제조예 2> 3-*t*-부틸옥시카보닐-4-페닐-4-(4-메틸페닐)-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0130]

[0131] 4-페닐-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드(실시예 1) 289 mg (1 mmol)을  $CH_2Cl_2$  10 mL에 녹인 용액에,  $Et_3N$  (0.28 mL, 2 mmol),  $(Boc)_2O$  (328 mg, 1.5 mmol), 그리고 DMAP (5 mg, cat)을 각각 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응물에 포화 염화암모늄 수용액을 가하여 반응을 종료한다. 유기층을 분리하고, 물층은  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 물(10 mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (hexane/EtOAc=9/1)로 정제하여 목적물을 수득한다.

[0132] White solid (344.0 mg, 89%);

[0133] mp: 154.8-155.4 °C;

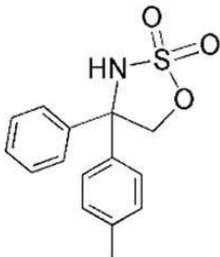
[0134]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  7.43-7.39 (m, 5H, ArH), 7.29 (dd,  $J = 2.3, 6.6$  Hz, 2H, ArH), 7.25-7.21 (m, 2H, ArH), 4.91 (s, 2H,  $OCH_2$ ), 2.38 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.26 (s, 9H,  $C-CH_3$ ) ppm;

[0135]  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C$  148.3, 138.7, 137.6, 134.3, 129.2, 128.7, 128.5, 127.9 (d,  $J = 13.1$  Hz), 85.4, 79.4, 73.1, 27.7, 21.0 ppm;

[0136] CIMS (relative intensity):  $m/z$  389 (56%)  $[M+H]^+$ ;

[0137] Chemical Formula:  $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ .

[0138] <실시예 1> 4-페닐-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0139]

[0140] 25 mL의 둥근 플라스크에 4-페닐-1,2,3-옥사티아졸-2,2-디옥사이드 (100 mg, 0.5 mmol)와 촉매  $Cu(OTf)_2$  (9.1 mg, 0.025 mmol)을 넣고 진공 상태에서 아르곤 가스를 채운다. 여기에 무수  $CH_2Cl_2$  (2 mL)를 가하여 반응물을 용해한다. 이 용액에 4-메틸페닐마그네슘 브로마이드 [0.75 mL (1M in THF), 0.75 mmol]을 시린지를 통해서 천천히 가한다. 이 반응은 30분 동안 실온에서 행한다. 반응 완결 후, 반응용액을 0 °C로 낮춘 후에 포화 염화암모늄 수용액을 가한다. 유기층을 에틸아세테이트 (2 x 5 mL)로 추출하고, 추출된 유기층을 소금물 (10 mL)로 세척한다. 분리된 유기층에 무수 황산마그네슘을 가한 후 농축한다. 농축된 잔여물을 칼럼크로마토그래피 (8 : 2 = hexan/에틸아세테이트, 5%  $Et_3N$ 에 의해 중화된 실리카겔)하여 128 mg (수율 89%)의 목적물을 수득한다.

[0141] mp: 124.5-125.2 °C;

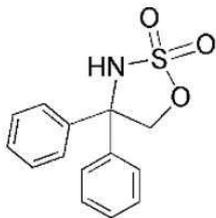
[0142] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d<sub>H</sub> 7.41-7.31 (m, 5H, ArH), 7.25-7.17(m, 4H, ArH), 5.06(q, J = 9.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.79 (brs, 1H, NH), 2.34(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;

[0143] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>141.2, 138.7, 138.1, 129.8, 129.1, 128.6, 126.2(d, J = 22.7 Hz), 79.2, 70.9, 21.0 ppm;

[0144] CIMS (relative intensity): m/z 290 (100%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0145] Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S.

[0146] <실시예 2> 4,4-디페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0147]

[0148] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-페닐-1,2,3-옥사티아졸-2,2-디옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0149] Light brown liquid (100.4 mg, 73%);

[0150] mp: 140.8-141.5 °C;

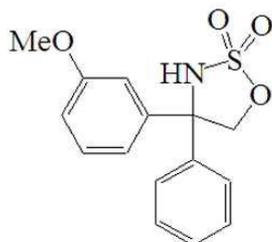
[0151] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d<sub>H</sub> 7.42-7.31 (m, 10H, ArH), 5.08(s, 2H, OCH<sub>2</sub>)ppm;

[0152] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>141.0, 129.1, 128.7, 126.3, 79.1, 70.9ppm;

[0153] CIMS (relative intensity): m/z 276 (100%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0154] Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S.

[0155] <실시예 3> 4-페닐-4-(3-메톡시페닐)-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0156]

[0157] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-(3-메톡시페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-디옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0158] Light yellow liquid (82.4 mg, 54%);

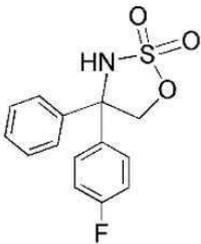
[0159]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.40-7.33 (m, 6H, ArH), 6.92-6.86(m, 3H, ArH), 5.75(q,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.78 (brs, 1H, NH), 3.74(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;

[0160]  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  142.6, 140.9, 130.3, 129.2, 128.8, 126.3, 118.4, 113.6, 112.7, 79.6, 70.9, 55.4 ppm;

[0161] CIMS (relative intensity):  $m/z$  306 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0162] Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ .

[0163] <실시예 4> 4-페닐-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0164]

[0165] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-페닐-1,2,3-옥사티아졸-2,2-디옥사이드 (0.5 mmol)와 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적 화합물을 제조하였다.

[0166] Light yellow solid (96.7 mg, 66%);

[0167] mp: 112.4-113.0 °C;

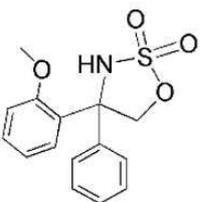
[0168]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.44-7.29 (m, 7H, ArH), 7.12-7.04(m, 2H, ArH), 5.06 (q,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ) ppm;

[0169]  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  164.2, 160.9, 140.8, 138.9(d,  $J = 13.9$  Hz), 129.3, 129.0, 128.5, 128.3, 126.2, 116.2, 115.9, 79.1, 70.5 ppm;

[0170] CIMS (relative intensity):  $m/z$  293 (90%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0171] Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_3\text{S}$ .

[0172] <실시예 5> 4-(2-메톡시페닐)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0173]

[0174] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-(2-메톡시페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적

화합물을 제조하였다.

[0175] Light brown liquid (111.7 mg, 73%);

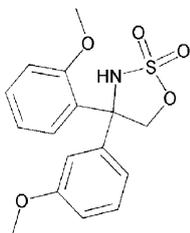
[0176]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.59 (dd,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.40-7.29 (m, 6H, ArH), 7.09-7.05 (m, 1H, ArH), 6.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH), 5.28 (brs, 1H, NH), 5.10 (q,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;

[0177]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  156.1, 141.6, 130.3, 128.8, 128.4, 128.3, 127.7, 125.8, 121.2, 111.9, 78.4, 69.9, 55.5 ppm;

[0178] CIMS (relative intensity):  $m/z$  306 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0179] Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ .

[0180] <실시예 6> 4-(2-메톡시페닐)-4-(3-메톡시페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0181]

[0182] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-(2-메톡시페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 3-메톡시페닐 마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0183] Colorless liquid (87.1 mg, 52%);

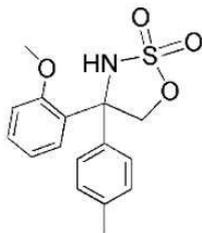
[0184]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.56 (dd,  $J = 1.7, 7.7$  Hz, 1H, ArH), 7.39-7.33 (qd,  $J = 1.7, 8.2$  Hz, 1H, ArH), 7.27-7.21 (td,  $J = 0.8, 9.1$  Hz, 1H, ArH), 7.08-7.03 (td,  $J = 1.2, 8.7$  Hz, 1H, ArH), 6.92-6.81 (m, 4H, ArH), 5.31 (brs, 1H, NH), 5.09 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm;

[0185]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  159.8, 156.1, 143.2, 130.2, 129.9, 128.2, 127.7, 121.2, 118.0, 113.3, 112.3, 111.9, 78.3, 69.9, 55.5, 55.3 ppm;

[0186] CIMS (relative intensity):  $m/z$  336 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0187] Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ .

[0188] <실시예 7> 4-(2-메톡시페닐)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0189]

[0190] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-(2-메톡시페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-메틸페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0191] Light brown liquid (118.4 mg, 74%);

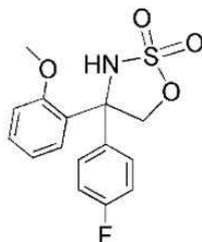
[0192] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.61 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.42-7.37 (qd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.22-7.06 (m, 5H, ArH), 6.94 (dd, *J* = 0.8, 8.2 Hz, 1H, ArH), 5.12 (q, *J* = 9.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;

[0193] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 156.1, 138.6, 138.3, 130.1, 129.5, 128.5, 127.8, 125.8, 121.2, 111.8, 78.6, 69.9, 55.5, 21.0 ppm;

[0194] CIMS (relative intensity): *m/z* 320 (100%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0195] Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S.

[0196] <실시예 8> 4-(2-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0197]

[0198] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-(2-메톡시페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0199] Light brown liquid (106.9 mg, 66%);

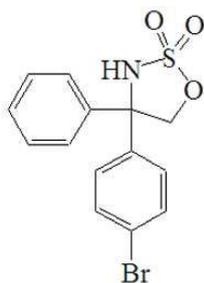
[0200] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.54 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.43-7.38 (td, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.35-7.28 (m, 2H, ArH), 7.11-7.00 (m, 3H, ArH), 6.95 (dd, *J* = 0.9, 8.2 Hz, 1H, ArH), 5.10 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm;

[0201] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 164.1, 160.8, 156.0, 137.4 (d, *J* = 12.8 Hz), 130.4, 127.9 (t, *J* = 32.9 Hz), 127.5, 121.3, 115.6 (d, *J* = 92.4 Hz), 112.0, 78.4, 69.6, 55.5 ppm;

[0202] CIMS (relative intensity): *m/z* 324 (86%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0203] Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S.

[0204] <실시예 9> 4-(4-브로모페닐)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0205]

[0206] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-페닐-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-브로모페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적 화합물을 제조하였다.

[0207] Light brown liquid (67.1 mg, 38%);

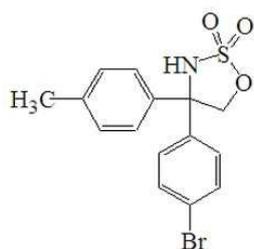
[0208] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 8.99 (m, 1H, ArH), 8.08-7.77 (m, 1H, ArH), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.41-7.36 (m, 5H, ArH), 5.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 5.05 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>)ppm;

[0209] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>140.7, 131.1, 128.3, 127.8, 126.1, 121.3, 74.1, 68.7ppm;

[0210] CIMS (relative intensity): *m/z* 354 (46%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0211] Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S.

[0212] <실시예 10> 4-(4-브로모페닐)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0213]

[0214] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-(4-메틸페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-브로모페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0215] Light brown semi-solid (86.7 mg, 46%);

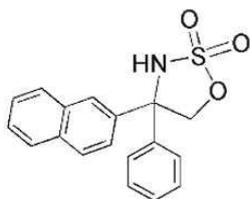
[0216] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.53-7.49 (dt, *J* = 2.6, 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.29-7.25 (dt, *J* = 2.1, 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.21-7.14 (m, 4H, ArH), 5.05 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;

[0217] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>140.2, 139.2, 137.6, 132.2, 130.0, 128.2, 126.1, 122.8, 76.9, 70.5, 21.0ppm;

[0218] CIMS (relative intensity): *m/z* 368 (56%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0219] Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S.

[0220] <실시예 11> 4-(2-나프틸)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0221]

[0222] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-(2-나프틸)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0223] Light brown liquid (104.2 mg, 64%);

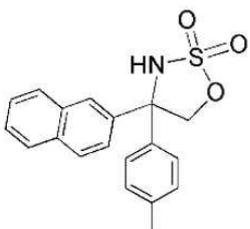
[0224] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d<sub>H</sub> 7.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.87-7.81 (m, 3H, ArH), 7.56-7.50 (m, 2H, ArH), 7.41-7.37 (m, 5H, ArH), 7.32 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1H, ArH), 5.18 (q, *J* = 1.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.88 (brs, 1H, NH) ppm;

[0225] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>141.0, 138.0, 132.9(d, *J* = 16.7 Hz), 129.4, 129.2, 128.9, 128.5, 127.6, 127.1, 126.9, 126.4, 125.6, 78.9, 71.1 ppm;

[0226] CIMS (relative intensity): *m/z* 326 (95%) [M+H]<sup>+</sup>;

[0227] Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S.

[0228] <실시예 12> 4-(2-나프틸)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0229]

[0230] 5 mol%의 Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매에서 4-(2-나프틸)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-메틸페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0231] Light brown liquid (123.8 mg, 73%);

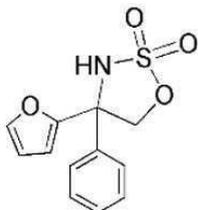
[0232] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d<sub>H</sub> 7.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.89-7.83 (m, 3H, ArH), 7.57-7.52 (m, 2H, ArH), 7.34 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.30-7.20 (m, 4H, ArH), 5.18(q, *J* = 9.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;

[0233] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>138.9, 138.1(d, *J* = 25.3 Hz), 132.9, 129.9, 129.2, 128.5, 127.6, 126.9 (d, *J* = 24.4 Hz), 126.4, 125.6, 123.8, 79.0, 71.0, 21.0 ppm;

[0234] CIMS (relative intensity):  $m/z$  340 (90%)  $[M+H]^+$ ;

[0235] Chemical Formula:  $C_{19}H_{17}NO_3S$ .

[0236] <실시예 13> 4-(2-퓨릴)-4-페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0237]

[0238] 5 mol%의  $Cu(OTf)_2$  촉매에서 4-(2-퓨릴)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $CH_2Cl_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0239] Yellow semi-solid (94.1 mg, 71.0%);

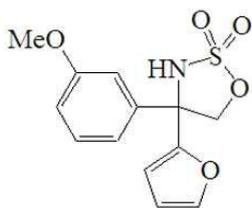
[0240]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  7.46 (dd,  $J = 0.8, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 7.44-7.38 (m, 5H, ArH), 6.38 (dd,  $J = 1.9, 3.4$  Hz, 1H, ArH), 6.26 (dd,  $J = 0.8, 3.4$  Hz, 1H, ArH), 5.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $OCH_2$ ), 5.12 (brs, 1H, NH), 4.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $OCH_2$ ) ppm;

[0241]  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C$  155.5, 143.9, 129.1, 128.9, 126.3, 110.9, 110.7, 77.8, 67.1 ppm;

[0242] CIMS (relative intensity):  $m/z$  266 (100%)  $[M+H]^+$ ;

[0243] Chemical Formula:  $C_{12}H_{11}NO_4S$ .

[0244] <실시예 14> 4-(2-퓨릴)-4-(3-메톡시페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0245]

[0246] 5 mol%의  $Cu(OTf)_2$  촉매에서 4-(3-메톡시페닐)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 2-퓨릴마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $CH_2Cl_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0247] Brown color liquid (74.0 mg, 50%);

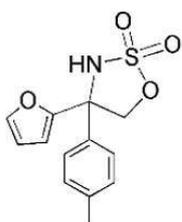
[0248]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  7.32 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, ArH), 7.01-6.89 (m, 3H, ArH), 6.37 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H, ArH), 6.28 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H, ArH), 5.19 (brs, 1H, NH), 5.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $OCH_2$ ), 4.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $OCH_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ppm;

[0249]  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{c}}$ 160.0, 151.4, 143.9, 139.6, 130.1, 118.3, 114.2, 112.5, 110.9, 110.6, 77.7, 67.0; 55.4ppm;

[0250] CIMS (relative intensity):  $m/z$  296 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^{\dagger}$ ;

[0251] Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$ .

[0252] <실시예 15> 4-(2-퓨릴)-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0253]

[0254] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-(2-퓨릴)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-메틸페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적 화합물을 제조하였다.

[0255] Brown color liquid (102.8 mg, 73%);

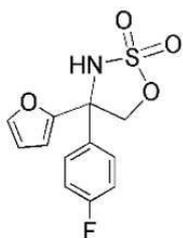
[0256]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.49 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 7.34-7.23 (m, 4H, ArH), 6.34 (dd,  $J = 1.8, 3.4$  Hz, 1H, ArH), 6.30 (dd,  $J = 0.8, 3.4$  Hz, 1H, ArH), 5.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )ppm;

[0257]  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{c}}$ 151.7, 143.8, 139.2, 134.9, 129.6, 126.2, 110.9, 110.6, 77.8, 67.1; 21.1ppm;

[0258] CIMS (relative intensity):  $m/z$  280 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^{\dagger}$ ;

[0259] Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ .

[0260] <실시예 16> 4-(2-퓨릴)-4-(4-플루오로페닐)[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0261]

[0262] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-(2-퓨릴)-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적 화합물을 제조하였다.

[0263] Brown semi-solid (93.4 mg, 66%);

[0264]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.50 (m, 3H, ArH), 7.16-7.10 (m, 2H, ArH), 6.41 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H, ArH), 6.25 (dd,  $J = 0.8, 3.4$  Hz, 1H, ArH), 5.18 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ )

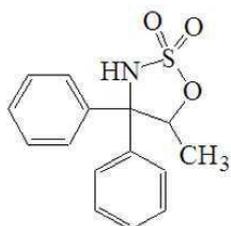
ppm;

[0265]  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{c}}$ 164.6, 161.3, 151.2, 144.1, 133.8(d,  $J = 13.5$  Hz), 128.3 (d,  $J = 34.8$  Hz), 116.1, (d,  $J = 92$  Hz), 111.0 (d,  $J = 37.2$  Hz), 77.7, 66.7 ppm;

[0266] CIMS (relative intensity):  $m/z$  284 (86%)  $[\text{M}+\text{H}]^{\dagger}$ ;

[0267] Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4\text{S}$

[0268] <실시예 17> 4,4-디페닐-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0269]

[0270] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-페닐-5-메틸-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0271] White semi-solid (43.4 mg, 30%);

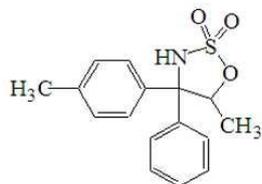
[0272]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.45-7.25(m, 10H, ArH), 5.65 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, CH- $\text{CH}_3$ ), 1.33 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -CH) ppm;

[0273]  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{c}}$ 140.9, 139.4, 129.2, 128.9, 128.4(d,  $J = 7.7$  Hz), 128.2, 126.6, 85.6, 74.2, 16.7 ppm;

[0274] CIMS (relative intensity):  $m/z$  290 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^{\dagger}$ ;

[0275] Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ .

[0276] <실시예 18> 4-페닐-4-(4-메틸페닐)-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드의 제조



[0277]

[0278] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-(4-메틸페닐)-5-메틸-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0279] Light yellow liquid (37.9 mg, 25%);

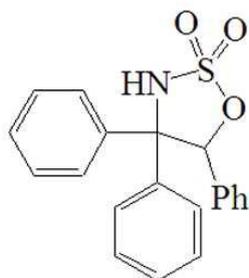
[0280]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.36-7.27 (m, 5H, ArH), 7.22-7.15 (m, 4H, ArH), 5.64 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H, CH- $\text{CH}_3$ ), 2.36(s, 3H, Ar $\text{CH}_3$ ), 1.32 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -CH) ppm;

[0281]  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_c$ 139.5, 138.9, 130.0, 129.8, 128.3, 128.2(d,  $J = 10.8$  Hz), 126.5, 85.7, 74.1, 21.1, 16.6 ppm;

[0282] CIMS (relative intensity):  $m/z$  304 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0283] Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ .

[0284] <실시예 19> 4,4,5-트리페닐[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드의 제조



[0285]

[0286] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 4-페닐-5-페닐-1,2,3-옥사티아졸-2,2-다이옥사이드 (0.5 mmol)와 페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0287] Light yellow liquid (31.6 mg, 18%);

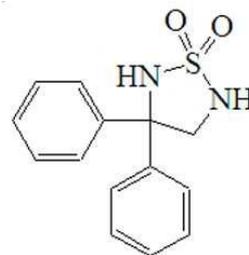
[0288]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.99-7.90 (m, 3H, ArH), 7.55-7.49(m, 2H, ArH), 7.42-7.26 (m, 10H, ArH), 5.95 (s, 1H, CH-Ar), 4.55(brs, 1H, NH), ppm;

[0289]  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_c$ 198.9, 139.0, 133.9, 133.5, 129.9, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 127.8, 77.2, 76.2ppm;

[0290] CIMS (relative intensity):  $m/z$  352 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0291] Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ .

[0292] <실시예 20> 3,3-디페닐[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드의 제조



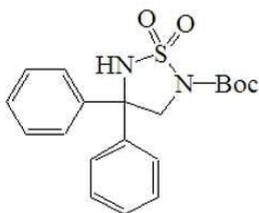
[0293]

[0294] 25 mL의 둥근 플라스크에 4-페닐-2,3-디히드로-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥시드 (100 mg, 0.5 mmol)와 촉매  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (9.1 mg, 0.025 mmol)을 넣고 진공 상태에서 아르곤 가스를 채운다. 여기에 무수 THF (5 mL)를 가하여 반응물을 용해한다. 이 용액에 페닐마그네슘 브로마이드 [1.5 mL (1M in THF), 1.5 mmol]을 시린지를 통해서 천천히 가한다. 이 반응은 30분 동안 실온에서 행한다. 반응 완결 후, 반응용액을 0 °C로 낮춘 후에 포화 염화암모늄 수용액을 가한다. 유기층을 에틸아세테이트 (2 x 5 mL)로 추출하고, 추출된 유기층을 소금물 (10 mL)로 세척한다. 분리된 유기층에 무수 황산마그네슘을 가한 후 농축한다. 농축된 잔유물을 칼럼크로마토그래피 (8 : 2

= 핵산/에틸아세테이트, 5% Et<sub>3</sub>N에 의해 중화된 실리카젤)하여 47 mg (수율 34.5%)의 목적물을 수득한다.

- [0295] Light semi-solid (47mg, 34.5%);
- [0296] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d<sub>H</sub> 8.10 (s, 1H, ArH, NH), 7.45-7.42 (m, 4H, ArH), 7.36-7.31 (m, 4H, ArH), 7.27-7.24 (m, 2H, ArH), 4.05 (d, J = 7.32 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>) ppm;
- [0297] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub>141.7, 128.2, 127.1, 126.5, 71.4, 55.1 ppm;
- [0298] CIMS (relative intensity): m/z 289 (76%) [M+H]<sup>+</sup>;
- [0299] Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

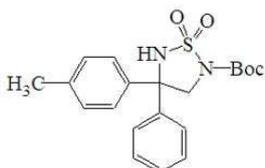
[0300] <실시에 21> 5-*t*-부틸옥시카보닐-3,3-디페닐[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드의 제조



- [0301]
- [0302] 25 mL의 둥근 플라스크에 2-*t*-부틸옥시카보닐-4-페닐-2,3-디히드로-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥시드(제조예 1) (148 mg, 0.5 mmol)와 촉매 Cu(OTf)<sub>2</sub> (9.1 mg, 0.025 mmol)을 넣고 진공 상태에서 아르곤 가스를 채운다. 여기에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)를 가하여 반응물을 용해한다. 이 용액에 페닐마그네슘 브로마이드 [0.75 mL (1M in THF), 0.75 mmol]을 시린지를 통해서 천천히 가한다. 이 반응은 30분 동안 실온에서 행한다. 반응 완결 후, 반응용액을 0 °C로 낮춘 후에 포화 염화암모늄 수용액을 가한다. 유기층을 에틸아세테이트 (2 x 5 mL)로 추출하고, 추출된 유기층을 소금물 (10 mL)로 세척한다. 분리된 유기층에 무수 황산마그네슘을 가한 후 농축한다. 농축된 잔유물을 칼럼크로마토그래피 (8 : 2 = 핵산/에틸아세테이트, 5% Et<sub>3</sub>N에 의해 중화된 실리카젤)하여 134.3 mg (수율 72%)의 목적물을 수득한다.

- [0303] Light yellow solid;
- [0304] mp: 164.8-165.4 °C (134.3mg, 72%);
- [0305] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d<sub>H</sub> 7.47-7.25 (m, 10H, ArH), 5.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.66 (s, J = 7.32 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>) ppm;
- [0306] <sup>13</sup>CNMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub>149.4, 141.3, 129.0, 128.4, 125.9, 84.9, 65.2, 57.7, 27.9 ppm;
- [0307] CIMS (relative intensity): m/z 375 (43%) [M+H]<sup>+</sup>;
- [0308] Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

[0309] <실시에 22> 5-*t*-부틸옥시카보닐-3-페닐-3-(4-메틸페닐)[1,2,5]티아디아졸리딘 1,1-디옥시드의 제조



- [0310]
- 26 -

[0311] 5 mol%의  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  촉매에서 2-*t*-부틸옥시카보닐-4-페닐-2,3-디히드로-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥시드 (0.5 mmol)와 4-메틸페닐마그네슘 브로마이드 (0.75 mmol)의 반응을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 21과 유사한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

[0312] White semi-solid (134.3 mg, 74%);

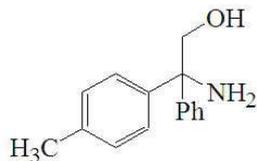
[0313]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.44-7.40 (m, 2H, ArH), 7.37-7.23 (m, 5H, ArH), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 5.12 (brs, 1H, NH), 4.64 (q,  $J = 10.6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (s, 9H, C- $\text{CH}_3$ ) ppm;

[0314]  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  149.4, 141.5, 138.3, 129.7, 129.0, 128.3, 125.8 (d,  $J = 19.2$  Hz), 84.8, 65.1, 57.8, 28.0, 21.0 ppm;

[0315] CIMS (relative intensity):  $m/z$  389 (40%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0316] Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .

[0317] <실시예 23> 2-페닐-2-(4-메틸페닐)-2-아미노에탄올의 제조



[0318]

[0319] 4-페닐-4-(4-메틸페닐)[1,2,3]옥사디아졸리딘 2,2-디옥시드(실시예 1) 144.5mg (0.5 mmol)을 THF 3mL에 녹인 용액에, 0 °C에서 아르곤가스 분위기에서  $\text{LiAlH}_4$  77mg (2 mmol)이 천천히 조심스럽게 가한다. 반응혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 가열하고, 0 °C의 얼음중탕으로 냉각한다. 반응물에 포화 염화암모늄과 1N 수산화나트륨 수용액을 가하여 반응을 종료한다. 반응혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 에틸아세테이트(3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 소금물 (10 mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올=9/1)로 정제하여 목적물을 수득한다.

[0320] White solid (94.7 mg, 83%);

[0321] mp: 103.7-104.2 °C;

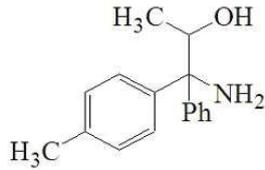
[0322]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.35-7.27 (m, 4H, ArH), 7.24-7.19 (m, 3H, ArH), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 4.05 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.34 (brs, 3H, OH, NH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;

[0323]  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  146.1, 143.0, 136.6, 129.0, 128.3, 126.9, 126.8, 126.7, 70.1, 62.2 ppm;

[0324] CIMS (relative intensity):  $m/z$  228 (84%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0325] Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ .

[0326] <실시예 24> 3-페닐-3-(4-메틸페닐)-3-아미노-2-프로판올의 제조



[0327]

[0328] 4-페닐-4-(4-메틸페닐)-5-메틸[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드(실시예 18) 151.5 mg (0.5 mmol)을 THF 3mL에 녹인 용액에, 0 °C에서 아르곤가스 분위기에서 LiAlH<sub>4</sub> 77mg (2mmol)이 천천히 조심스럽게 가한다. 반응혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 가열하고, 0 °C의 얼음중탕으로 냉각한다. 반응물에 포화 염화암모늄과 1N 수산화나트륨 수용액을 가하여 반응을 종료한다. 반응혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 에틸아세테이트(3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 소금물 (10mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올=9/1)로 정제하여 목적물을 수득한다.

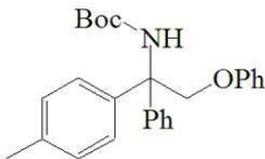
[0329] Colorless liquid, (99.3 mg, 82%);

[0330] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.40-7.36 (m, 4H, ArH), 7.30-7.24 (m, 2H, ArH), 7.21-7.15 (m, 1H, ArH), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 4.71(q, J = 6.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.06 (brs, 3H, OH and NH<sub>2</sub>), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;

[0331] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 145.8, 143.6, 136.3, 129.1, 128.1, 126.9, 126.6, 126.5, 71.3, 64.5, 20.9, 17.6 ppm;

[0332] CIMS (relative intensity): m/z 242 (65%) [M+H]<sup>+</sup>.

[0333] <실시예 25> N-t-부틸옥시카보닐-1-페닐-1-(4-메틸페닐)-2-페녹시에틸아민의 제조



[0334]

[0335] 3-t-부틸옥시카보닐-4-메틸페닐-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드 (제조예 2) 194 mg (0.5 mmol)과 페놀 94.1 mg (1.0 mmol)을 DMF 5 mL에 녹인 용액에, 분말 수산화나트륨 40.1 mg (1mmol)을 가한다. 반응혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 가열하고, 0 °C의 얼음중탕으로 냉각한다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 10 mL를 가하고 다시 90 °C의 온도에서 1시간 동안 가열한다. 반응혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 에틸아세테이트(3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 물(10 mL), 소금물 (10 mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (hexane/EtOAc=15/85)로 정제하여 목적물을 수득한다.

[0336] Colorless oil (163.2 mg, 81%);

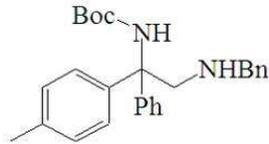
[0337] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7.39-7.36 (dt, J = 1.4, 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.33-7.22 (m, 7H, ArH), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.96-6.90 (m, 3H, ArH), 5.51 (brs, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>) ppm;

[0338] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 158.5, 154.7, 143.2, 140.1, 136.9, 129.4, 129.0, 128.2, 127.2 (d, J = 28.2 Hz), 121.2;

[0339] CIMS (relative intensity):  $m/z$  404 (76%)  $[M+H]^+$ ;

[0340] Chemical Formula:  $C_{26}H_{29}NO_3$ .

[0341] <실시예 26> *IN-t*-부틸옥시카보닐-1-페닐-1-(4-메틸페닐)-2-벤질아미노에틸아민의 제조



[0342]

[0343] 3-*t*-부틸옥시카보닐-4-페닐-4-(4-메틸페닐)-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드 (제조예 2) 194 mg (0.5 mmol)을 DMF 5 mL에 녹인 용액에,  $BnNH_2$  0.54 mL (5 mmol)을 가한다. 반응혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 가열하고, 0 °C의 얼음중탕으로 냉각한다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 10 mL를 가하고 다시 90 °C의 온도에서 1시간 동안 가열한다. 반응혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 에틸아세테이트(3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 물(10 mL), 소금물 (10 mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (hexane/EtOAc=15/85)로 정제하여 목적물을 수득한다.

[0344] Colorless oil (172.6 mg, 83%);

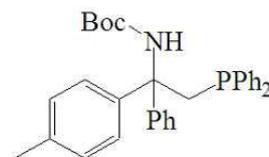
[0345]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H$  7.31-7.18 (m, 12H, ArH), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, ArH), 6.18 (brs, 1H, NH), 3.73(s, 2H,  $OCH_2$ ), 3.30 (s, 2H,  $CH_2Ar$ ), 2.32(brs, 3H,  $CH_3$ ), 1.26(s, 9H,  $C-CH_3$ )ppm;

[0346]  $^{13}C$ NMR(75MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C$ 143.0, 140.1, 139.6, 136.5, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 126.9, 126.7, 79.2, 64.4, 53.7, 28.3, 28.2, 21.0ppm;

[0347] CIMS (relative intensity):  $m/z$  417 (44%)  $[M+H]^+$ ;

[0348] Chemical Formula:  $C_{27}H_{32}N_2O_2$ .

[0349] <실시예 27> *N-t*-부틸옥시카보닐-1-페닐-1-(4-메틸페닐)-2-디페닐포스포에틸아민의 제조



[0350]

[0351] 3-*t*-부틸옥시카보닐-4-페닐-4-(4-메틸페닐)-[1,2,3]옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드 (제조예 2) 194 mg (0.5 mmol)을 THF 5 mL에 녹인 용액을 아르곤가스 분위기에서 78 °C로 냉각한다. 여기에 실린지로 1M 의  $KPPh_2$  in THF용액 1.5 mL (0.75 mmol)을 가한다. 반응혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 수용액 10 mL를 가하여 반응을 종료한다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 10 mL를 가하고 90 °C의 온도에서 1시간 동안 가열한다. 반응혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 에틸아세테이트(3 x 10 mL)로 추출한다. 유기층을 모아 물(10 mL), 소금물 (10 mL)로 씻어준다. 추출된 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고, 낮은 압력에서 농축한다. 농축된 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (hexane/EtOAc=15/85)로 정제하여 목적물을 수득한다.

[0352] Colorless oil, (156.0 mg, 63%);

[0353]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.38-7.16 (m, 17H, ArH), 7.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, ArH), 5.88 (brs, 1H, NH),

3.57 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu);

[0354] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>c</sub> 154.3, 146.0, 142.6, 142.5, 139.4, 139.3, 139.2, 139.1, 136.3, 132.9 (q, J = 8.1 Hz), 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 126.7, 126.5, 126.4, 79.5, 63.4 (d, J = 68.4 Hz), 53.4, 28.1, 20.8;

[0355] CIMS: m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>;

[0356] Chemical Formula: C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>P.

[0357] <실험예 1> 촉매 및 용매에 따른 합성 수율 평가

[0358] 사용하는 촉매 및 용매에 따른 시클릭 술포아미데이트 유도체의 제조 수율을 알아보기 위하여 다음과 같이 실험하였다.

[0359] 구체적으로, 실시예 1에서 제조한 화합물의 수율과 비교예 1-11에서 제조한 화합물의 수율을 측정하였고, 이를 하기 표 1에 나타내었다. 여기서, 상기 비교예 1-11은 실시예 1에서의 사용 촉매, 사용 용매 및/또는 반응시간을 하기 표 1에 나타난 바와 같이 달리한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다.

표 1

	사용 촉매	사용 용매	반응시간 (h)	수율 (%)
실시예 1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.5	89
비교예 1	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	NR
비교예 2	LiCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	NR
비교예 3	CuI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	31
비교예 4	CuBr · SMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	52
비교예 5	CuTc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	46
비교예 6	CuCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	42
비교예 7	Fe(acac) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	NR
비교예 8	Zn(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	5
비교예 9	NiCl <sub>2</sub> (dppp)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	NR
비교예 10	Cu(OTf) <sub>2</sub>	MTBE	0.5	21
비교예 11	Cu(OTf) <sub>2</sub>	THF	0.5	44

[0361] 상기 표 1에서,

[0362] 용어 "NR"은 합성이 일어나지 않은 것을 나타낸다.

[0363] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 촉매 없이는 반응이 전혀 진행되지 않지만(비교예 1), Cu(OTf)<sub>2</sub> 촉매와 메틸렌 클로라이드(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)를 용매로 사용하는 본 발명에 따른 제조방법으로 시클릭 술포아미데이트 유도체를 제조할 경우 30분의 반응시간만으로 수율이 89%로 나타나 합성 효율이 매우 우수한 것을 알 수 있었다.

[0364] 따라서, 본 발명에 따른 시클릭 술포아미데이트 유도체의 제조방법은 구리계 촉매 하에서 그리나드 시약을 이용하

여 다양한 치환기, 특히 비치환 또는 치환된 페닐로 치환된 시클릭 술폰아미데이트 유도체를 종래의 어떤 방법보다도 높은 수율로 수득할 수 있는 효과가 있으므로, 4차 아미노산 유도체의 전구체로 사용되는 시클릭 술폰아미데이트 유도체의 제조에 유용할 수 있다.