



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0049698
(43) 공개일자 2010년05월12일

- (51) Int. Cl.
C07D 277/60 (2006.01) C07D 275/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7008711(분할)
- (22) 출원일자(국제출원일자) 2007년12월21일
심사청구일자 2010년04월21일
- (62) 원출원 특허 10-2009-7014886
원출원일자(국제출원일자) 2007년12월21일
심사청구일자 2010년04월21일
- (85) 번역문제출일자 2010년04월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2007/001980
- (87) 국제공개번호 WO 2008/077188
국제공개일자 2008년07월03일
- (30) 우선권주장
2006907283 2006년12월22일 오스트레일리아(AU)
(뒷면에 계속)

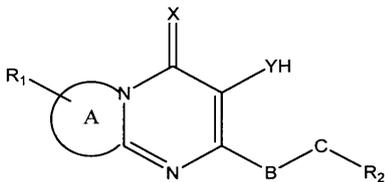
- (71) 출원인
아벡사 리미티드
오스트레일리아 3121 빅토리아 리치몬드 스완 스트리트 576
- (72) 발명자
존스 에릭 데일
오스트레일리아 3165 빅토리아주 이스트 벤틀리 빅토르 로드 18
코츠 조나단 앨런 빅터
오스트레일리아 3193 빅토리아주 뷰마리스 허치슨 애비뉴 9에이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 바이사이클 피리미딘 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체를 제공한다. 또한, 본 발명은 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체를 유효량으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물 또는 약제를 제공한다.



I

대표도 - 도1

Strand Transfer assay results

PT	Accession	10002077 Assay 1		20092017 Assay 2		Average	SD
		10002077	10002077	20092017	20092017		
71	AKX13264	0.42	39	1	34	0.73	0.31
Wild type	AKX13304	0.42	39	1	35		
	AKX13307	0.3	30	0.4	35	0.32	0.18
	AKX13307	0.08	30	0.4	35		
	AKX13307	0.18	34	0.2	36	0.19	0.10
	AKX13307	0.11	33	0.1	35		
	AKX13379	1	33	0.2	38	2.08	1.34
	AKX13420	0.22	34	0.1	33		
	AKX13473	0.08	34	0.18	34	0.12	0.04
	AKX13473	0.07	35	0.15	35		
	AKX13473	0.4	37	0.4	37	1.87	1.45
	AKX13473	0.4	38	0.58	37		
72	AKX13264	1.4	77	5	74	3.92	2.22
Q148C	AKX13304	2.1	75	6	75		
	AKX13307	0.1	84	0.3	84	0.44	0.14
	AKX13307	0.22	82	0.13	87		
	AKX13307	0.08	85	0.28	88	0.54	0.23
	AKX13307	0.81	87	0.15	90		
	AKX13379	4.3	89	15	88	12.65	10.81
	AKX13420	4.5	79	13	78		
	AKX13473	0.1	90	1	84	0.80	0.42
	AKX13473	0.1	79	0.89	87		
	AKX13473	1.4	74	38	72	17.00	14.30
	AKX13473	0.2	71	22	72		
	AKX13473	0.5	84	40	79		

(72) 발명자

로즈 데이비드 이안

오스트레일리아 3081 빅토리아주 하이델베르그 하이츠 미르틀 스트리트 15

데드맨 존 조셉

오스트레일리아 3053 빅토리아주 칼튼 카이 스트리트 114

밴드그라프 니콜라스 앤드류

오스트레일리아 3181 빅토리아주 프라란 라누크 스트리트 10

윈필드 리사 제인

오스트레일리아 3182 빅토리아주 세인트 킬다 스펜서 스트리트 4/1

티엔통 나라랏

오스트레일리아 3144 빅토리아주 멜버른 와틀트리 로드 30/158-160

이싸 윌리엄

오스트레일리아 3165 빅토리아주 누나와딩 오'샤네시 스트리트 4

초이 네일

오스트레일리아 3107 빅토리아주 로어 템플스토우 페어뱅크 크레센트 41

맥팔레인 캐서린

오스트레일리아 3166 빅토리아주 헌팅데일 로스 스트리트 5

(30) 우선권주장

2007902479 2007년05월09일 오스트레일리아(AU)

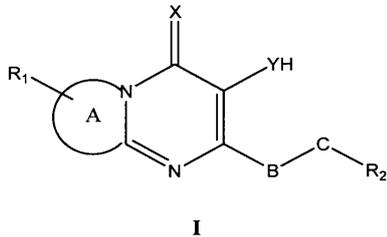
2007903401 2007년06월25일 오스트레일리아(AU)

2007904114 2007년07월31일 오스트레일리아(AU)

특허청구의 범위

청구항 1

식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체:



상기 식 I에서,

A는 질소 함유 고리에 융합된 모노사이클 방향족, 바이사이클 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티이고;

X는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 각각 독립적으로 CN, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₁₋₁₀ 알킬PO₃H₂, -O-C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, -O-C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 할로, NR₃R₄, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬아릴, SO₂NR₃R₄로 이루어진 군으로부터 선택되는 0-3개의 치환기이고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, CO₂C₁₋₄ 알킬, C(O)C₁₋₄ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀NR₅R₆, -NH(CO)(CO)NHC₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R₃ 및 R₄는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로, 아릴, C(O)C₁₋₄ 알킬, SO₂C₁₋₄ 알킬, SO₂H, C₁₋₄ 알킬, CO₂H, CO₂C₁₋₄ 알킬, NR₅R₆; C₁₋₄ 알킬NR₅R₆ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 H, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;

R₁은 알킬아릴 또는 -O- 알킬아릴이고, 상기 알킬아릴 치환기의 아릴기는 선택적으로 C₁₋₁₀ 알킬, -O-C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, -O-C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 할로, NR₃R₄, 알킬아릴, -O- 알킬아릴, SO₂NR₃R₄ 중에서 선택되는 치환기로 치환되며;

B는 -C(O)-이고;

C는 -O-, -NH- 및 -NH-NH-C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 R₇로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₇은 H, 알킬아릴 및 C₁₋₁₀ 알킬 중에서 선택되고;

단, R₂가 R₇이면, B 및 C는 존재하여야 한다.

청구항 2

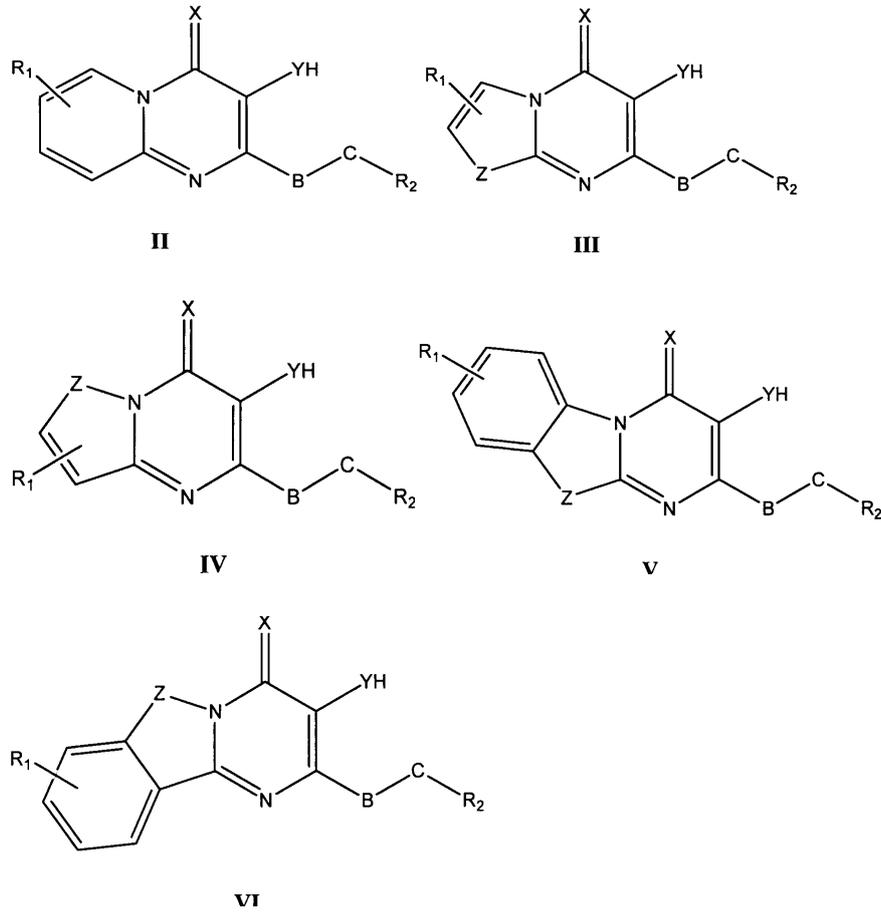
제1항에 있어서, R₂가 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R₂가 아릴 또는 알킬아릴로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

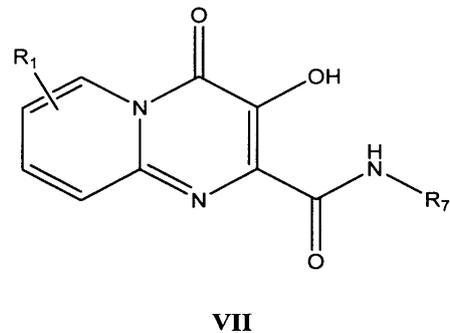
제1항에 있어서, 식 I의 화합물이 식 II, III, IV, V 및 VI의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:



상기 식에서, Z는 O, S 또는 NR₈이고, R₈은 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 식 I의 화합물이 식 VII의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, NR₃R₄가 모르폴린인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, R_1 이 각각 독립적으로 NR_3R_4 로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 하나 이상의 R_1 치환기에서, R_3 및 R_4 는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 추가적인 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로, 아틸, C(O)C₁₋₄ 알킬, SO₂C₁₋₄ 알킬, SO₂H, C₁₋₄ 알킬, CO₂H, CO₂C₁₋₄ 알킬, NR₅R₆; C₁₋₄ 알킬NR₅R₆ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 5-7원 헤테로사이클 고리가 추가적인 S 헤테로원자를 S(O)₂ 산화 상태로 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서, 하나 이상의 R_1 치환기가 4-메틸-피페라진-1-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제7항에 있어서, R_1 이 2개의 치환기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, R_7 이 디플루오로벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, R_7 이 플루오로벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, R_7 이 디클로로벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, R_7 이 3,4-디클로로벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

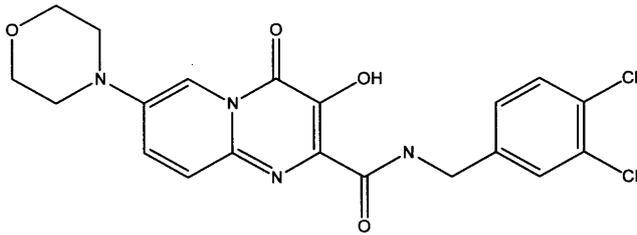
제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, R_7 이 3,4-디클로로벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, 헤테로아틸이 테트라졸, 트리아졸, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸 및 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 하기 식의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.



청구항 19

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 따른 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 개체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서, 상기 화합물이 개체에서 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 화합물이 HIV 또는 SIV 감염의 치료 또는 예방에 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 바이러스 감염, 특히 HIV 감염을 치료하기 위한 신규한 바이사이클 피리미디논 화합물 및 그의 유사체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] "인간 면역결핍 바이러스" 또는 "HIV"라고 하는 레트로바이러스는, 면역 시스템을 점진적으로 파괴하는 복합 질환의 병인체이다. 이 질환은 후천성 면역 결핍 증후군 또는 AIDS로도 알려져 있다. 2005년 12월을 기준으로 전 세계적으로 4000만명이 HIV에 걸린 것으로 추산되었으며, 매년 3백만명 이상이 이로 인해 사망하고 있다.

[0003] 레트로바이러스 복제의 특징은 바이러스 게놈을 프로바이러스 DNA로 역전사하여, 숙주 세포 게놈으로 통합하는 것이다. 이러한 단계는 HIV 복제에 필수적이며, 바이러스 코딩 효소, 역전사효소 및 인테그라제에 의해 각각 매개된다.

[0004] HIV 감염은 세포 표면 수용체 및 공동-수용체에 바이러스 입자가 결합하여 바이러스 입자와 세포와의 융합을 야기하는 경로를 따른다. 바이러스의 내용물은 세포질내로 방출되고, 세포질내에서 HIV의 역전사가 이루어진다. 일련의 단계들을 통해 이중가닥의 프로바이러스 DNA 카피가 만들어진다. 프로바이러스 DNA는 인테그라제, 그외 바이러스 단백질, 경우에 따라 세포성 단백질을 포함하는 통합 전복합체(pre integration complex: PIC)라고 하는 복합체 형태로 핵으로 이동한다. 프로바이러스 DNA가 일단 핵내로 들어가게 되면 인테그라제의 작용을 통해 숙주 세포 게놈으로 통합된다. 통합된 다음, 바이러스 게놈이 전사 및 번역되어, 바이러스 단백질과 새로운 바이러스 RNA 게놈이 만들어질 수 있다. 이러한 단백질과 게놈은 세포 표면에서 조립되며, 세포 타입에 따라 아마 다른 세포내 막 구획에서도 조립된다. 조립된 입자는, 이러한 과정이 바이러스 프로테아제의 작용을 통해 감염성 HIV 입자로 성숙되면서 또는 성숙된 후 바로 세포에서 분출된다.

[0005] 프로바이러스 게놈이 숙주 세포 게놈으로 통합하는데에는 적어도 3가지 단계, 어쩌면 4가지 단계로 과정을 수행하는 인테그라제의 작용이 필요하다. 제1 단계는 바이러스 게놈이 안정적인 핵단백질 복합체와 조합되는 단계이며, 두번째는 게놈의 3' 말단으로부터 2개의 뉴클레오타이드가 유기 3' OH 잔기를 가진 스테거드 말단(staggered end)으로 가공되는 단계이고, 세번째는 이들 말단이 숙주 세포 게놈으로 이동되는 단계이다. 마지막 단계는 갭(gap) 충전과 숙주 게놈내 삽입 부위의 복구를 포함한다. 인테그라제가 이러한 최종 단계를 수행

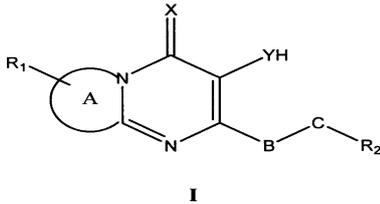
하는지 또는 세포의 복구 효소에 의해 이루어지는지에 대해서는 여전히 일부 추측만 있을 뿐이다.

[0006] 현재 HIV 감염은 역전사효소, 프로테아제 또는 세포로의 도입을 타겟으로 하는 다수의 시판되는 저해제로 치료할 수 있다. 이러한 저해제나 이들 저해제의 조합을 통한 HIV 감염 치료는 AIDS 및 유사 질환에 대한 유효한 치료제인 것으로 알려져 있다. 현 치료제는 빠른 재발, 내성과 다수의 부작용 발생 증가의 문제가 있어, 인테그라제와 같은 단백질을 표적으로하는 새로운 클래스의 저해제가 필요한 실정이다.

발명의 내용

[0007] **발명의 개요**

[0008] 본 발명은 제1 측면으로 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체를 제공한다:



[0009]

[0010] 상기 식 I에서,

[0011] A는 질소 함유 고리에 융합된 모노사이클 방향족, 바이사이클 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티이고;

[0012] X는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0013] Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014] R₁은 각각 독립적으로 CN, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₁₋₁₀ 알킬PO₃H₂, -O-C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, -O-C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 할로, NR₃R₄, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴, -O- 알킬아릴 및 SO₂NR₃R₄로 이루어진 군으로부터 선택되는 0-3개의 치환기이고;

[0015] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, CO₂C₁₋₄ 알킬, C(O)C₁₋₄ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀NR₅R₆, -NH(CO)(CO)NHC₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R₃ 및 R₄는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로, 아릴, C(O)C₁₋₄ 알킬, SO₂C₁₋₄ 알킬, SO₂H, C₁₋₄ 알킬, CO₂H, CO₂C₁₋₄ 알킬, NR₅R₆; C₁₋₄ 알킬NR₅R₆ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0016] R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 H, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0017] R₁은 알킬아릴 또는 -O- 알킬아릴이고, 상기 알킬아릴 치환기의 아릴기는 선택적으로 C₁₋₁₀ 알킬, -O-C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, -O-C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 할로, NR₃R₄, 알킬아릴, -O- 알킬아릴, SO₂NR₃R₄ 중에서 선택되는 치환기로 치환되며;

[0018] B는 존재하지 않거나 -C(O)-이고;

[0019] C는 존재하지 않거나, -O-, -NH- 및 -NH-NH-C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R₂는 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 R₇로 이루어진 군으로부터 선택되고 ;

[0021] R₇은 H, 알킬아릴 및 C₁₋₁₀ 알킬 중에서 선택되고 ;

[0022] 단, R₂가 R₇이라면, B 및 C는 존재하여야 한다.

[0023] 본 발명은 제2 측면으로 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체를 개체에

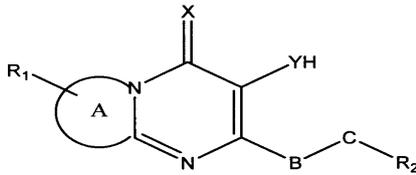
유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0024] 본 발명은 제3 측면으로 개체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하는데 있어 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체의 용도를 제공한다.

[0025] 본 발명은 제4 측면으로 제1 측면에 따른 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0026] **발명의 상세한 설명**

[0027] 본 발명은 제1 측면으로 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체를 제공한다:



I

[0028]

[0029] 상기 식 I에서,

[0030] A는 질소 함유 고리에 융합된 모노사이클 방향족, 바이사이클 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티이고;

[0031] X는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R₁은 각각 독립적으로 CN, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₁₋₁₀ 알킬PO₃H₂, -O-C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, -O-C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 할로, NR₃R₄, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴, -O- 알킬아릴, SO₂NR₃R₄로 이루어진 군으로부터 선택되는 0-3개의 치환기이고;

[0034] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, CO₂C₁₋₄ 알킬, C(O)C₁₋₄ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀NR₅R₆, -NH(CO)(CO)NHC₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R₃ 및 R₄는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로, 아릴, C(O)C₁₋₄ 알킬, SO₂C₁₋₄ 알킬, SO₂H, C₁₋₄ 알킬, CO₂H, CO₂C₁₋₄ 알킬, NR₅R₆; C₁₋₄ 알킬NR₅R₆ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0035] R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 H, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆는 부착된 질소와 함께 N, O 또는 S 중에서 선택되는 0 - 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 여기에서 S는 S, S(O) 또는 S(O)₂ 산화 상태일 수 있으며, 상기 헤테로사이클 고리는 탄소 또는 질소 원자에서 할로 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0036] R₁은 알킬아릴 또는 -O- 알킬아릴이고, 상기 알킬아릴 치환기의 아릴기는 선택적으로 C₁₋₁₀ 알킬, -O-C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, -O-C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 할로, NR₃R₄, 알킬아릴, -O- 알킬아릴, SO₂NR₃R₄ 중에서 선택되는 치환기로 치환되며;

[0037] B는 존재하지 않거나 -C(O)-이고;

[0038] C는 존재하지 않거나, -O-, -NH- 및 -NH-NH-C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0039] R₂는 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 R₇로 이루어진 군으로부터 선택되고 ;

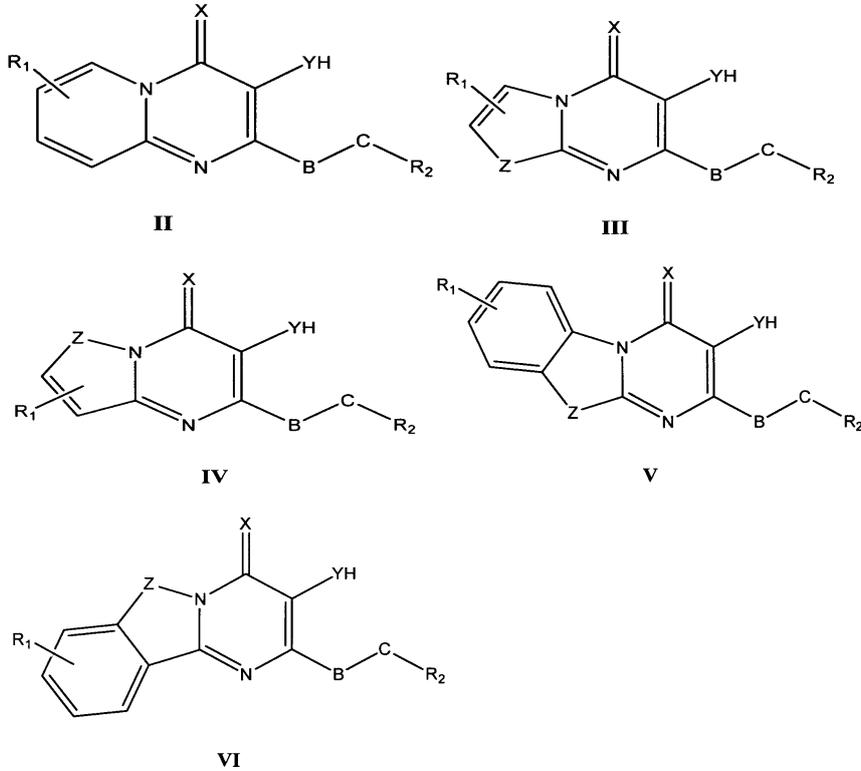
[0040] R₇은 H, 알킬아릴 및 C₁₋₁₀ 알킬 중에서 선택되고 ;

[0041] 단, R₂가 R₇이라면, B 및 C는 존재하여야 한다.

[0042] 바람직한 형태에서, R₂는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이다. 더 바람직하게는, R₂는 아릴 또는 알킬아릴로 치환된다.

[0043] 바람직한 형태에서, C₂₋₁₀ 알케닐은 알릴이다.

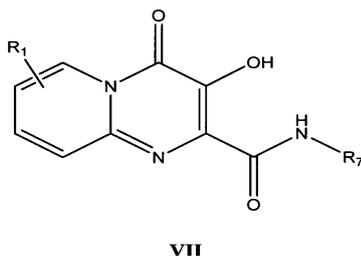
[0044] 바람직한 형태에서, 식 I의 화합물은 식 II, III, IV, V 및 VI의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0045]

[0046] 식 III, IV 및 V의 화합물에서, Z는 O, S 또는 NR₈이고, 여기에서 R₈은 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬NR₃R₄, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0047] 더 바람직한 형태에서, 식 I의 화합물은 식 VII의 화합물이다:



[0048]

[0049] 바람직한 형태에서, NR₃R₄는 모르폴린이다.

[0050] 바람직한 예에서, R₇은 플루오로벤질, 더 바람직하게는 4-플루오로벤질이다.

[0051] 다른 바람직한 예에서, R₇은 디클로로벤질, 더 바람직하게는 3,4-디클로로벤질이다.

[0052] 바람직하게는, 헤테로아릴은 테트라졸, 트리아졸, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0053] 바람직하게는, 화합물은 하기 군 중에서 선택된다:

[0054] 7-브로모-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드

[0055] 3-하이드록시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시 4-플루오로-벤질아미드

- [0056] 3-하이드록시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드
- [0057] 7-클로로-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드
- [0058] 7-클로로-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0059] 7-(1,1-디옥사이드-이소티아졸리딘-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0060] 7-(1,1-디옥사이드-[1,2]티아지난-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0061] 3-하이드록시-4-옥소-7-피페리딘-1-일-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0062] 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0063] 3-하이드록시-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0064] 4-[2-(4-플루오로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-7-일]-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- [0065] 7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0066] 3-하이드록시-4-옥소-7-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0067] N-[2-(4-플루오로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-7-일]-N',N'-디메틸-옥살라미드
- [0068] 3-하이드록시-7-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0069] 9-디메틸아미노-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0070] 9-에틸-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0071] 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0072] 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 (5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일메틸)-아미드
- [0073] 7-(4-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 벤질아미드 7-(4-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0074] 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 (1H-테트라졸-5-일)-아미드
- [0075] 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-2-(2H-테트라졸-5-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온
- [0076] 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-2-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온
- [0077] 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-2-(1H-테트라졸-5-카르보닐)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온
- [0078] 3-하이드록시-8-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0079] 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산
- [0080] 7-(4-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산
- [0081] 3-하이드록시-6-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0082] 3-하이드록시-9-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0083] 7-브로모-3-하이드록시-4-티옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드

- [0084] 3-머캅토-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0085] 3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 N'-[2-(4-플루오로-페닐)-아세틸]-하이드라지드
- [0086] 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온
- [0087] 3-하이드록시-7-(모르폴린-4-설포닐)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0088] 3-하이드록시-4-옥소-7-설파모일-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0089] 7-디메틸설파모일-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0090] 3-하이드록시-4-옥소-7-피롤리딘-1-일메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드
- [0091] 7-디메틸아미노메틸-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드.
- [0092] 본 발명은 제2 측면에서, 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체를 개체에 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0093] 본 발명은 제3 측면으로 개체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하는데 있어 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 염 또는 전구체의 용도를 제공한다.
- [0094] 바람직하게는, 제2 및 제3 측면의 바이러스 감염은 HIV 또는 SIV 감염이다.
- [0095] 더 바람직하게는, HIV 또는 SIV 감염은 다른 인테그라제 저해제에 대해 내성을 가진 바이러스 균주를 포함한다. 보다 더 바람직하게는, 바이러스 균주는 Q148K 돌연변이가 있는 HIV 인테그라제 효소를 포함한다. 본 발명의 특정 화합물은 놀랍게도 S-1360, Raltegravir(Merck MK-0518) 및 GS9137(Gilead GS-9137)과 같은 공지된 인테그라제 저해제에 대해 내성을 보이는 HIV 인테그라제 효소(Q148K)에 대해 높은 활성을 보이는 것으로 확인되었다. 특히 Q148K에 대해 높은 활성을 보이는 화합물은 실시예 6.13(도 1 참조)의 화합물이다.
- [0096] *Q148의 내성 프로파일을 참조한 문헌의 예는 14th CROI(Conference on Retroviral and Opportunistic Infections), Los Angeles, February 27th 2007 from John Wai, Merck Research Labs, 'Next generation inhibitors of HIV-1 Integrase Strand Transfer: Structural diversity and resistance profiles'에서 볼 수 있다.
- [0097] 본원에서, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F(플루오로), Cl(클로로), Br(브로모) 또는 I(요오드)를 의미한다.
- [0098] 본원에서, 용어 "알킬"은 단독으로 또는 NH(알킬) 또는 N(알킬)₂ 등의 화합물에 사용되며, 적절하게 1-3, 1-6 또는 1-10개의 탄소 원자를 가지는 1가 직쇄 또는 분지형의 탄화수소기를 의미한다. 적합한 알킬 기의 예로는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 2-에틸부틸, n-헥실 또는 2-, 3-, 4- 또는 5-메틸펜틸이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0099] 본원에서, 용어 "알케닐"은 탄소 원자 사이에 하나 이상의 이중 결합이 있는 직쇄 또는 분지형의 탄화수소기를 의미한다. 적합한 알케닐기로는 에테닐, 알릴, 프로페닐, 이소-프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0100] 본원에서, 용어 "사이클로알킬"은 사이클 탄화수소기를 의미한다. 적합한 사이클로알킬기로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실인 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0101] 본원에서, 용어 "아릴"은 C₆-C₁₀ 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐 또는 나프틸을 의미한다.
- [0102] 용어 "알킬아릴"은 예컨대, 벤질을 포함한다.
- [0103] 본원에서, 용어 "헤테로사이클"은 단독으로 또는 화합물 용어로 사용되는 경우, 모노사이클, 폴리사이클, 융합된 또는 접합된 탄화수소 잔기, 바람직하기로는 C₃₋₆을 포함하며, 여기에서, 하나 이상의 탄소 원자(및 상기에 그것에 부착된 적정 하이드로젠 원자)는 비방향족 잔기를 제공하기 위해 헤테로원자에 의해 치환된다. 원자 간의 결합은 포화 또는 불포화될 수 있다. 적합한 헤테로원자로는 O, N 및 S를 포함한다. 2개 이상의 탄소 원자가 치환된 경우, 이는 동일한 헤테로원자나 또는 서로 다른 헤테로원자 2개 이상으로 치환될 수 있다. 헤테로

사이클기의 적합한 예로는 피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리노, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티오모르폴리노, 디옥사닐, 2,2'-디메틸-[1,3]-디옥솔라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피롤릴 등을 포함할 수 있다.

- [0104] 용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리이다. 헤테로아릴기의 적합한 예로는, 퓨라닐, 티오펜일, 테트라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티오아졸릴, 티오디아졸릴 등이 있다. 헤테로방향족 고리는 5원 또는 6원 방향족 또는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리에 융합되어, 바이사이클 방향족 고리 시스템, 예컨대 벤조퓨란을 형성할 수 있다.
- [0105] 언급된 경우를 제외하고는, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 알킬아릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기는 선택적으로 C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆사이클로 알킬, C₆아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C₁-C₃ 알킬OH, 알킬아릴, OH, OC₁-C₃ 알킬, 할로, CN, NO₂, CO₂H, CO₂C₁-C₃ 알킬, CONH₂, CONH(C₁-C₃ 알킬), CON(C₁-C₃ 알킬)₂, 트리플루오로메틸, NH₂, NH(C₁-C₃ 알킬) 또는 N(C₁-C₃ 알킬)₂ 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 예컨대, 선택적으로 치환된 아릴기는 4-메틸페닐 또는 4-하이드록시페닐일 수 있으며, 선택적으로 치환된 알킬기는 2-하이드록시에틸, 트리플루오로메틸, 또는 디플루오로메틸일 수 있다. 또한, 각 선택적인 알킬, 사이클로 알킬, 알킬아릴, 아릴, 헤테로 사이클릴, 또는 헤테로아릴 치환기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0106] 선택적인 치환기의 예는 또한 적합한 질소 보호기를 포함한다("Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience, 1999).
- [0107] 식 I의 화합물의 염은 바람직하기로는 약학적으로 허용가능하지만, 약학적으로 허용가능하지 않은 염이 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 중간체로서 이용가능하기 때문에, 약학적으로 허용가능하지 않은 염도 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 것이다.
- [0108] 용어 "약학적으로 허용가능한 유도체"는 개체에게 투여하였을 때 본 발명의 화합물, 그의 항박테리아 활성형 대사산물 또는 잔사(residue)를 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는, 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 전구체나, 그의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0109] 적합한 약학적으로 허용가능한 염으로는, 하이드로클로르산, 설푸르산, 포스포르산, 니트르산, 카본산, 보르산, 설파산 및 하이드로브롬산과 같은 약학적으로 허용가능한 무기산의 염, 또는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말산, 시트르산, 락트산, 무식산(mucic acid), 글루콘산, 벤조산, 숙신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리실산, 설파닐산, 아스파르트산, 글루탐산, 에데트산(edetic acid), 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐산, 탄닌산, 아스코르브산 및 발레르산과 같은 약학적으로 허용가능한 유기산의 염을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0110] 염기 염으로는, 약학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대 소듐, 포타슘, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 아연, 암모늄, 트리에틸아민으로 제조된 염과 같은 알킬암모늄, 에탄올아민과 형성된 것과 같은 알콕시암모늄, 및 에틸렌디아민, 콜린 또는 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신, 히스티딘으로부터 형성된 염과 형성된 것이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용가능한 염의 유형 및 이들의 식에 대한 일반적인 정보는 당업자들에게 공지되어 있으며, 일반적인 문헌, 예컨대 "*Handbook of Pharmaceutical salts*", P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCH에 기재되어 있다.
- [0111] 염기성 질소 함유기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오드화물; 디알킬 설페이트 유사 디메틸 및 디에틸 설페이트; 및 그외의 것과 같은 물질을 사용하여 4급화될 수 있다.
- [0112] 하이드록시기는 아세트산 및 2,2-디메틸프로피온산과 같은 저급 알킬 카르복시산을 포함하는 기와 함께 에스테르화되거나, 또는 메틸 설폰산과 같은 알킬 설폰산을 포함하는 기로 설폰화될 수 있다(예, 실시예 15.10 참조).
- [0113] 또한, 본 발명은 식 I의 화합물의 전구체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명은 식 I의 화합물의 전구체 투여에 의한 개체에서 바이러스 감염 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 유리 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 카르복시기를 가지는 식 I의 화합물은 전구체로 변환할 수 있다.
- [0114] 전구체는, 아미노산 잔기 또는 2개 이상(예, 2, 3 또는 4)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 체인이 식 I의 화합물의 유리 아미노, 하이드록시 및 카르복시산기에 공유결합으로 연결된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 3개

의 문자 기호로 일반적으로 표시되는 20개의 천연 아미노산을 포함하며, 또한, 4-하이드록시프롤린, 하이드록시 라이신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르블린(norvlin), 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰 린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설꼴을 포함한다. 또한, 전구체는 카보네이트, 카르바메이 트, 아미드 및 알킬 에스테르가 카르보닐 탄소 전구체 측쇄를 통해 식 I의 상기 치환기에 공유 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 또한, 전구체는 P-O 결합을 통해 식 I의 유리 하이드록시에 연결되어 있는 식 I 포스페이 트 유도체(예, 산, 산의 염 또는 에스테르)를 포함한다.

- [0115] 식 I의 화합물은 비대칭 센터를 가지며, 따라서 2가지 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 인지 될 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 비대칭 센터에 실질적으로 순수한, 약 90% ee 이상, 예컨 대 95% ee, 또는 97% ee, 또는 99% ee 이상으로 순수한 이성질체 형태인 화합물 뿐만 아니라 그것의 라세믹 혼 합물 등의 혼합물에 관한 것이다. 이러한 이성질체는 예컨대 키랄 중간체를 이용한 비대칭 합성, 또는 키랄 분 해(resolution)에 의해 제조할 수 있다.
- [0116] 본 발명의 제4 측면은 제1 내지 제4 측면 중 어느 하나에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0117] 본 발명의 조성물은 하기와 같은 다른 치료제를 포함할 수 있으며, 예컨대 일반적인 고행 또는 액체 비히클 또 는 희석제 뿐만 아니라 원하는 투여 방식에 적합한 유형의 약학 첨가제(예, 부형제, 바인더, 보존제, 안정화제, 향료 등)를 약학 제형 분야에서 잘 알려진 바와 같은 기법에 따라, 사용함으로써, 제형화할 수 있다.
- [0118] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 복막내 주사 또는 주입 기법(예, 멸균 주사용 수계 또는 비수계 용액 또는 현탁액)과 같이 비경구로 투여할 수 있다.
- [0119] 약학 제형은 경구, 직장, 코, 국소(볼 및 설하를 포함), 질 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여용 제형, 또는 흡입이나 통기(insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태를 포함한다. 본 발명의 화합물은 일반적 인 보강제, 담체 또는 희석제와 함께, 약학 조성물 및 그것의 단위 투여 형태를 취할 수 있으며, 이러한 형태는 정제 또는 충전된 캡슐과 같은 고상, 또는 용액, 현탁액, 에멀전, 엘리스르와 같은 액상, 또는 이들이 충전된 캡슐제, 모든 경구용, 직장 투여용 좌제 형태로, 또는 비경구(피하를 포함함)용 멸균 주사액 형태로 사용될 수 있다.
- [0120] 인간과 같은 영장류 이외에도, 그의 다양한 포유류를 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있다. 예를 들면, 소 (cow), 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니아 피그, 랫 또는 그의 소과(bovine), 양과(voine), 말과(equine), 개 과(canine), 고양이과(feline), 설치류 또는 무라인 중 등의 포유류를 치료할 수 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 그러나, 또한, 조류 중(예, 닭)과 같은 다른 종에도 상기 방법을 실시할 수도 있다.
- [0121] 상기 방법으로 치료되는 개체는, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니아 피그, 랫 또는 그의 소과, 양과, 말과, 개과, 고양이과, 설치류 또는 무라인 중, 바람직하기로는 인간, 남성 또는 여성 등의 포유류가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0122] 본원에서, 용어 "유효량"은 연구자, 수의학자, 의사 또는 그의 임상학자가 바라는 조직, 시스템, 동물 또는 인 간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출시키는 대상 조성물의 양을 의미한다.
- [0123] 바이러스 감염 특히, HIV 감염 치료 분야의 당업자에게 이해되는 바와 같이, 용어 "치료"는 바이러스 감염의 완 전한 치유를 반드시 의미하는 것은 아니다. 용어 "치료"는 치료중인 개체에서 바이러스 수치(viral load)의 모 든 감소 및/또는 복제 저해를 포함한다.
- [0124] 본원에서, 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정 함량으로 포함하는 산물 뿐만 아니라 상기 특정 성분을 특정 양으 로 조합하여 직접적으로 또는 간접적으로 만들어진 모든 산물을 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용 가능한"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 혼용가능하며 그것의 수용체에게 해롭지 않음을 의 미한다.
- [0125] 용어 화합물"의 투여" 및/또는 화합물을 "투여하는"은 치료가 필요한 개체에게 본 발명의 화합물을 제공하는 것 을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0126] 본 발명에 따른 화합물의 투여를 위한 약학 조성물은 투약 단위 형태로 일반적으로 존재될 수 있으며, 약학 분 야에서 잘 알려져 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 조합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학 조성물은 균일하게 또는 친밀하게 활성 성분을 액체 담체 또는 미분화된 고행 담체 또는 이들 둘다와 조합한 다음, 필요에 따라 상기 산물을 원하는 제형으로

형상화함으로써 제조된다. 약학 조성물에서, 대상 활성 화합물은 질병의 진행 또는 질병 상태에 원하는 효과를 발현하는데 충분한 양으로 포함된다. 본원에서, 용어 "조성물"은 특정 양으로의 특정 성분을 포함하는 산물 뿐만 아니라, 상기 특정 성분을 특정 양으로 조합하여 직접적으로 또는 간접적으로 만들어진 모든 산물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0127] 약학 조성물은 무균성 주사용 수성 또는 유성 현탁물의 형태일 수 있다. 상기 현탁물은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 전술한 현탁제를 이용하여 공지 기술에 따라 제형화할 수 있다. 또한, 무균성 주사용 조제물도 무독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 형태의 무균성 주사용 용액 또는 현탁물, 예컨대 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 특히 이용할 수 있는 허용가능한 비휘발 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이다. 뿐만 아니라, 무균성 불휘발성유가 일반적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세라이드 등의 임의의 블랜드 불휘발성유를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 주사용 조제에 이용된다.

[0128] 본 발명의 약학 조성물 및 방법은 전술한 병리학적 병태 치료에 일반적으로 적용되는 다른 치료 활성 화합물을 추가적으로 포함할 수 있다. 병용 요법에 이용하기 위한 적정 물질의 선택은 기존의 약학 원칙에 따라 당업자가 수행할 수 있다. 치료제의 조합은 상승적으로 전술한 다양한 질환을 치료 또는 예방하도록 작용할 수 있다. 이러한 방법을 이용하여, 각각의 물질을 보다 낮은 투여량으로 이용하여 치료학적 효능을 수행할 수 있으며, 따라서 부작용 가능성을 낮춘다.

[0129] 다른 치료제를 본 발명의 화합물과 병용 사용하는 경우, 이는 예컨대 PDR(Physician Desk Reference)에 언급된 양으로 또는 당업자에 의해 결정된 양으로 사용할 수 있다.

[0130] HIV 저해 또는 HIV 인테그라제 효소의 저해가 필요한 병태의 치료 또는 예방에 있어서, 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있는 적정한 투여량은 일반적으로 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.01 - 500 mg일 것이다. 바람직하게는, 투여량은 약 0.1 - 약 250 mg/kg/day, 더 바람직하게는 약 0.5 - 약 100 mg/kg/day일 것이다. 적합한 투여량은 약 0.01 - 250 mg/kg/day, 약 0.05 - 100 mg/kg/day, 또는 약 0.1 - 50 mg/kg/day일 수 있다. 이러한 범위내에서, 투여량은 0.05 - 0.5, 0.5 - 5 또는 5 - 50 mg/kg/day일 수 있다. 경구 투여에 있어서, 치료할 환자의 증상에 따라 투여량을 조정하기 위해, 조성물은 바람직하기로는 활성 성분을 1.0 - 1000 mg, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 mg으로 포함하는 정제 형태로 제공된다. 조성물은 매일 1-4번, 바람직하기로는 매일 1 또는 2회 투여하는 요법으로 투여할 수 있다.

[0131] 그러나, 모든 특정 환자에 대한 특이적인 투여량과 투약 횟수는 다양할 수 있으며, 사용하는 구체적인 화합물의 활성, 화합물의 대사 안정성, 화합물의 작용 기간, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 방식, 투여 시기, 배출율, 약물 병용, 특정 병태의 중증도 및 숙주가 시술받고 있는 요법 등의 다양한 인자에 따라 결정되는 것으로 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0132] 도 1은 천연형 및 돌연변이형 HIV 인테그라제 효소를 이용한 가닥 이동 분석에서 본 발명에 따른 화합물 등의 화합물들의 활성을 나타낸 표이다. 돌연변이 효소는 돌연변이 Q148K를 포함하며, S-1360, Raltegravir(Merck MK-0518) 및 GS9137 (Gilead GS-9137)과 같은 공지된 인테그라제 저해제에 대해 내성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0133] 본 발명의 특성이 보다 명확하게 이해될 수 있도록, 이하 본 발명의 바람직한 형태가 하기 비제한적인 실시예를 들어 설명될 것이다.

[0134] **실시예**

[0135] **방법**

[0136] HPLC 조건

[0137] 모든 HPLC 측정은 Waters 2690 Alliance System으로 수행하였다.

[0138] **방법 1**

[0139] 컬럼:
 [0140] Waters Exterra C18 컬럼(Part # 186000410), 30 °C, 유속 0.4 mL/min, 254 nm에서 분광 측정
 [0141] 완충액:
 [0142] 완충액 A: 100% 물, 완충액 B: 100% 아세토니트릴, 완충액 C: 2% TFA 수용액
 [0143] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0144] 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 0%A:95%B:5%C $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 0%A:95%B:5%C $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.75 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C

[0145] **방법 2**

[0146] 컬럼:
 [0147] Merck C18 Chromolith 컬럼(Part # 1.02129.0001), 30 °C, 유속 4 mL/min, 254 nm에서 분광 측정
 [0148] 완충액:
 [0149] 완충액 A: 100% 물, 완충액 B: 100% 아세토니트릴, 완충액 C: 2% TFA 수용액
 [0150] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0151] 92%A:3%B:5%C $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 80%A:15%B:5%C $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 80%A:15%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$ 92%A:3%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$ 92%A:3%B:5%C

[0152] **방법 3**

[0153] 컬럼:
 [0154] Merck C18 Chromolith 컬럼(Part # 1.02129.0001), 30 °C, 유속 4 mL/min, 254 nm에서 분광 측정
 [0155] 완충액:
 [0156] 완충액 A: 100% 물, 완충액 B: 100% 아세토니트릴, 완충액 C: 2% TFA 수용액
 [0157] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0158] 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.3 \text{ min}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.7 \text{ min}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C

[0159] **방법 4**

[0160] 컬럼:
 [0161] Merck C18 Chromolith 컬럼(Part # 1.02129.0001), 30 °C, 유속 4 mL/min, 254 nm에서 분광 측정
 [0162] 완충액:
 [0163] 완충액 A: 100% 물, 완충액 B: 100% 아세토니트릴, 완충액 C: 2% TFA 수용액
 [0164] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0165] 70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{2.3 \text{ min}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.7 \text{ min}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$ 70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$ 70%A:25%B:5%C

[0166] **방법 5**

[0167] 컬럼:
 [0168] Phenomenex Gemini C18 컬럼(Part # 344382-3), 30 °C, 유속 0.4 mL/min, 254 nm에서 분광 측정
 [0169] 완충액:
 [0170] 완충액 A: 100% 물, 완충액 B: 100% 아세토니트릴, 완충액 C: 2% TFA 수용액

[0171] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0172] 49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$ 49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{3.75 \text{ min}}$ 49%A:50%B:1%C

[0173] 방법 6

[0174] 컬럼:

[0175] Phenomenex Gemini C18 컬럼(Part # 344382-3), 30 °C, 유속 0.4 mL/min, 254 nm에서 분광 측정

[0176] 완충액:

[0177] 완충액 A: 100% 물, 완충액 B: 100% 아세토니트릴, 완충액 C: 2% TFA 수용액

[0178] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0179] 69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4 \text{ min}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$ 69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4.75 \text{ min}}$ 69%A:30%B:1%C

[0180] 방법 7

[0181] 컬럼:

[0182] Waters Symmetry[®] C18 컬럼(Part No WAT045905), 25 °C, 유속 1 mL/min, 254 nm에서 분광 측정

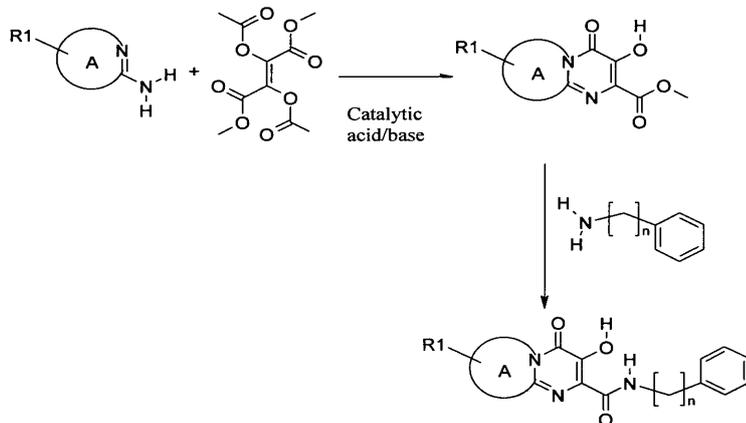
[0183] 완충액:

[0184] 완충액 A: 100% 아세토니트릴, 완충액 B: 0.1% TFA 수용액

[0185] 농도 구배: (선형 농도 구배 곡선 6)

[0186] 10%A:90%B $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 10%A:90%B $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%A:0%B $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%A:0%B

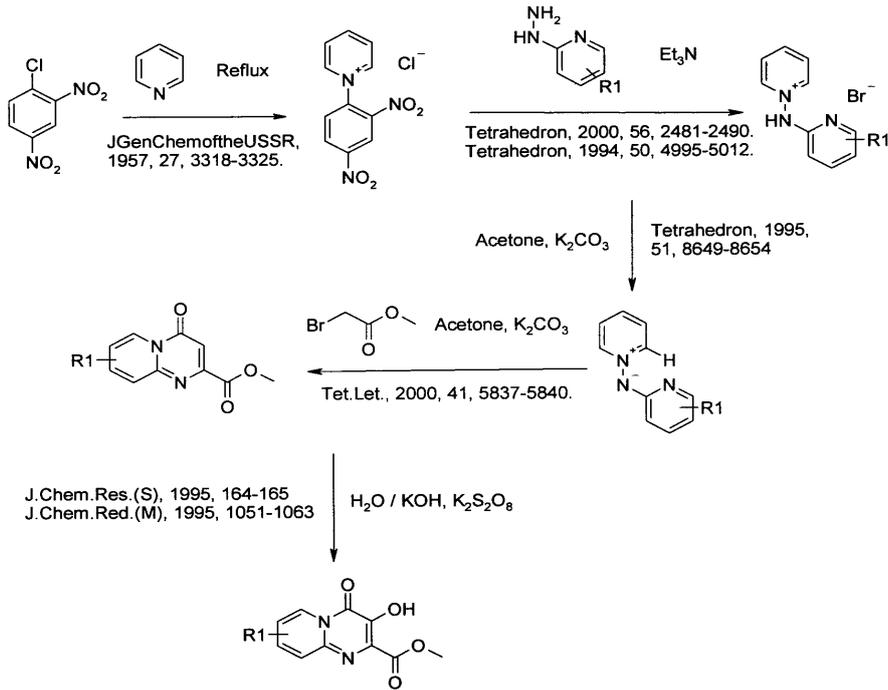
[0187] 일반 공정 1: 합성



[0188]

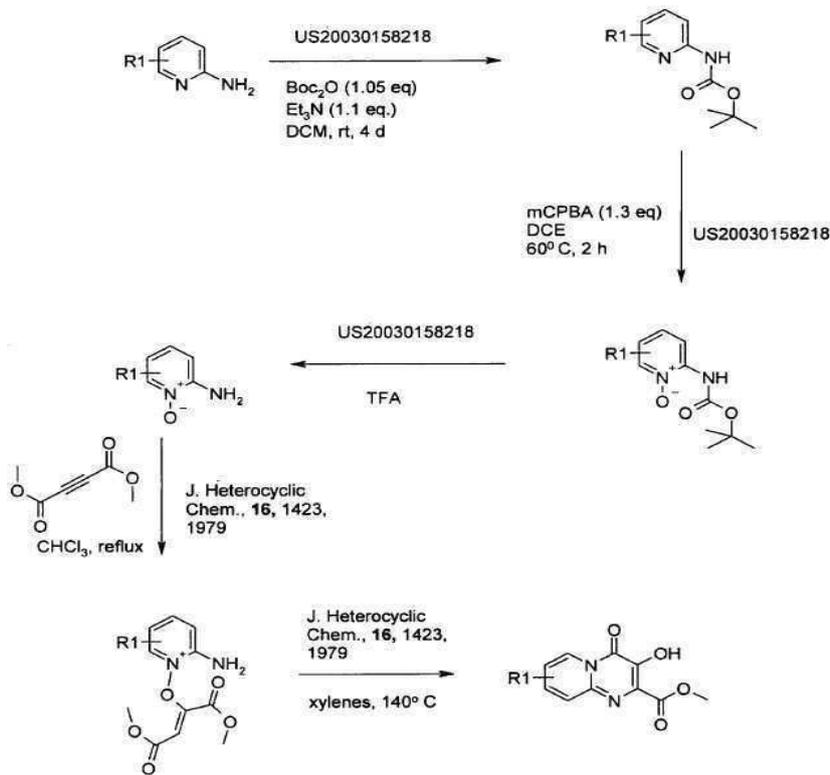
[0189] 아미노 화합물을 공정 1에 따라 퓨마레이트 유도체 또는 적합한 퓨마레이트 유사체와 반응시킬 수 있으며, 이때 예컨대 토실 또는 메실 등의 적절한 다른 이탈기로 아세틸기를 치환할 수 있다. 반응은 메탄올, DME, DMA, DMSO, 클로로포름, THF 또는 디옥산 등의 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 반응은 가열하거나 또는 마이크로웨이브 조사할 수 있다(예, B. R. Roberts & C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, "Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis" 참조). 본 발명은 산 또는 염기의 촉매적 양의 존재 또는 부재하에서 수행할 수 있다.

[0190] 일반 공정 2: 다른 합성 1



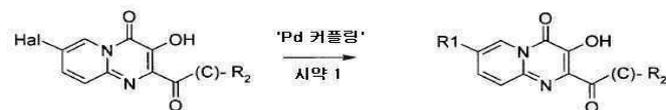
[0191]

[0192] 일반 공정 3: 다른 합성 2



[0193]

[0194] 추가 반응: 공정 4



[0195]

[0196] 치환기가 할로젠인 화합물은 전술한 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 의해 추가적으로 반응시킬 수 있는데, 여기에서 'Pd 커플링'은 적정 형태의 팔라듐 등의 금속 촉매를 선택적으로 사용하는 Suzuki, Buchwald, Heck 또

는 Sonogashira 및 친핵성 방향족 치환(예, reactions described in L. S. Hegedus, "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules", University Science books, 1994, first edition or M. Smith "Organic synthesis", 2001, McGraw-Hill Science, 2nd edition 참조) 등의 반응을 포함하며, 시약 1은 R₁(예, 할로겐 또는 보로네이트 등의 R₁의 유도체)의 유도체이다.

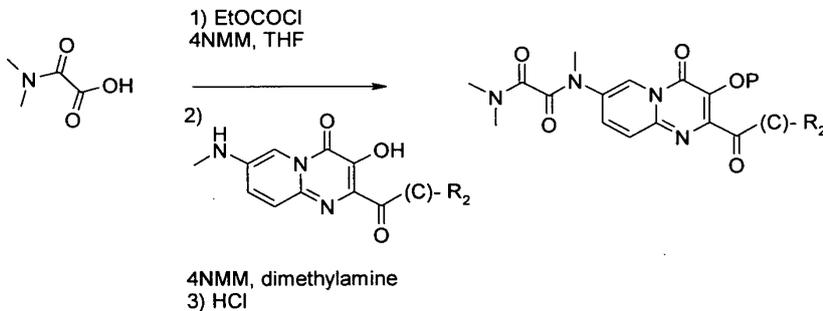
[0197] 공정 5



[0198]

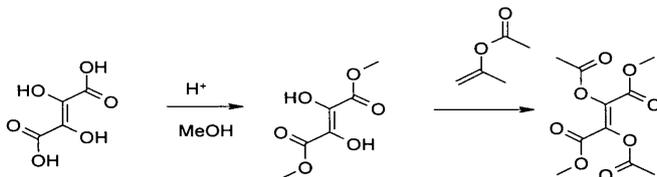
[0199] OH는 공정 (5)에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 의해 보호할 수 있으며, 이때 예컨대, 'P'는 벤질 (I.Stansfield et al, 'Active site inhibitors of HCV NS5B polymerase' Bio-Org. Med-Chem. Lett, 2004, 14, 5085-5088) 또는 "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience, 1999)에 기술된 적합한 보호기일 수 있다.

[0200] 공정 6



[0201]

[0202] 실시예 1: 디메틸 디아세톡시퓨마레이트의 제조

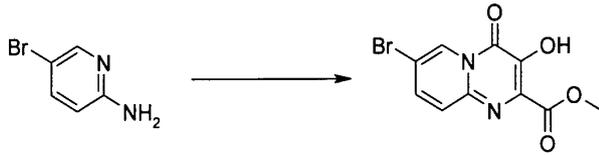


[0203]

[0204] OPPI, 22(4), 1990, 532-534에 기재된 공정은 다음과 같다.

[0205] 교반한 약간 탁한 디하이드록시퓨마르산(10.7 g, 72.5 mmol)의 무수 메탄올 용액(50 mL)을 질소 하에서 냉각하였다(얼음/수 조). 티오닐 클로라이드(10.5 mL, 144 mmol)을 20분간 시린지를 통해 메탄올 용액의 표면 아래에 첨가하였다. 첨가 후, 냉각조를 치우고, 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 제조되는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 메탄올(10 mL) 및 물(80 mL)로 행구었다. 디메틸디하이드록시퓨마레이트가 백색 고형물(11.8 g)로서 수득되었다. 이 물질(10.8 g)과 이소프로페닐 아세테이트(36 mL)를 합하여 질소 하에서 교반하면서 8시간 동안 환류 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 하룻밤 동안 0 °C에 보관하였다. 수득되는 침전물은 여과에 의해 모아 차가운 메탄올(5 mL)로 행구어, 백색 고형물로서 디메틸 디아세톡시퓨마레이트(6.4 g)를 수득하였다.

[0206] 실시예 2: 7-브로모-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



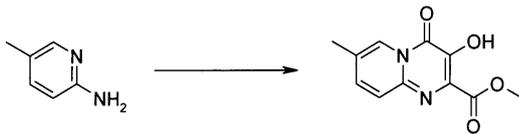
[0207]

[0208] 2-아미노-5-브로모-피리딘(664 mg, 3.85 mmol), 디메틸 디아세톡시퓨마레이트(1.00 g, 3.84 mmol) 및 빙초산 (10 방울)을 드라이 메탄올(10 mL) 중에 혼합하여, 환류 가열하였다. 48시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고, 진공 농축하였다. 에틸 아세테이트(2 mL)를 2분간 초음파 분해한 잔사에 첨가하고, 수득되는 침전물은 여과에 의해 수득한 다음, 차가운 에틸 아세테이트(1 mL)로 행구고, 펌프 상에서 건조하여, 노란색 고형물로서 7-브로모-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르를 수득하였다(24 mg, 2%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (3H, s, OCH₃), 7.53 (2H, d, *J*=1.4 Hz, H8 and H9), 9.00 (1H, d, *J*=1.4 Hz, H6), 10.53 (1H, br s, OH).

[0209] MS (ESI⁺) *m/z* 299 (M[Br⁷⁹]⁺+1), 301 (M[Br⁸¹]⁺+1),

[0210] HPLC_{방법 1} 96.0%/4.30 min.

[0211] 실시예 2.1: 3-하이드록시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



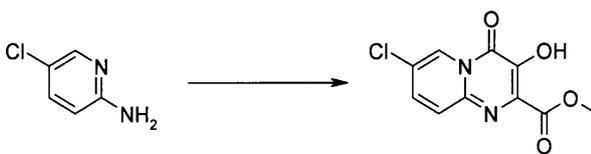
[0212]

[0213] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s, CH₃), 4.11 (3H, s, OCH₃), 7.39 (1H, dd, *J*=9.1 Hz, 1.8 Hz, H8), 7.60 (1H, d, *J*=9.1 Hz, H9), 8.68 (1H, m, H6).

[0214] MS (ESI⁺) *m/z* 235 (M+1), (ESI⁻) *m/z* 233 (M-1)

[0215] HPLC_{방법 1} 100%/3.74 min.

[0216] 실시예 2.2: 7-클로로-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



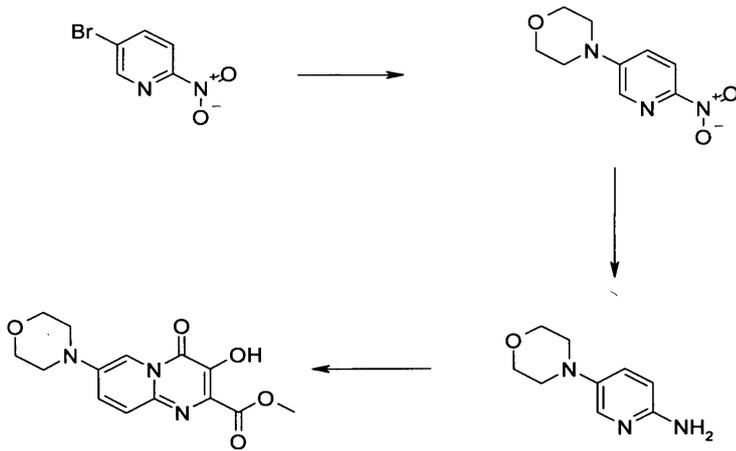
[0217]

[0218] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (1H, dd, *J*=2.4 Hz, 09 Hz, H7), 7.52 (1H, d, *J*=9.4 Hz, H9), 7.41 (1H, dd, *J*=9.4 Hz, 2.4 Hz, H8), 3.98 (3H, s, CH₃).

[0219] MS (ESI⁺) *m/z* 255 (M+1), (ESI⁻) *m/z* 253 (M-1)

[0220] HPLC_{방법 1} 96%/4.14 min.

[0221] 실시예 2.3: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0222]

[0223]

J. Med. Chem., 2005, 48(7), 2388-2406에 기술된 방법을 적용하여 5-모르폴린-4-일-피리딘-2-일아민을 제조하였다. 간략하게는, 5-브로모-2-니트로-피리딘을 모르폴린 및 포타슘 카보네이트와 DMSO 중에서 60-70 °C에서 반응시켜, 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-모르폴린을 수율 84%로 수득하였다. 탄소 상의 팔라듐을 이용한 환원을 수소 대기하에 수행하여, 5-모르폴린-4-일-피리딘-2-일아민을 수율 70%로 수득하였다. 이 화합물은, 빙초산을 p-톨루엔설폰산 대신 사용한 실시예 2의 방법을 적용하여, 수율 25%의 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르로 변환하였다.

[0224]

¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 3.22 (4H, t, J=5.0 Hz, -NCH₂CH₂O-), 3.89 (4H, t, J=5.0 Hz, -NCH₂CH₂O-), 4.10 (3H, s, OCH₃), 7.45 (1H, dd, J=9.9, 2.7 Hz, H8), 7.63 (1H, d, J=9.9 Hz, H9), 8.17 (1H, d, J=2.7 Hz, H6), 10.32 (1H, s, OH)

[0225]

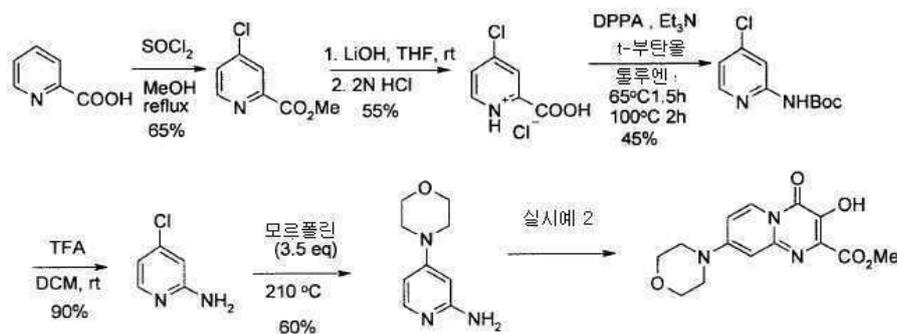
MS (ESI⁺) m/z 305 (M+1)

[0226]

HPLC_{방법 7} 97.4%/11.7 min.

[0227]

실시예 2.4: 3-하이드록시-8-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0228]

[0229]

2-피콜린산을 티오닐 클로라이드 및 메탄올과 반응시켜, 가수분해된 메틸 4-클로로-2-피콜레이트와 염산염을 제조하고, 이를 커티우스 재정렬(Curtius rearrangement)하였다. Boc 보호기를 절단하여 2-아미노-4-클로로피리딘을 수득하였다. WO2006040520에 기술되어 있는 공정을 적용하여 4번 위치에 모르폴린을 도입하였다. 이를 60 °C에서 반응을 수행하는 실시예 2에 언급된 공정을 적용시켜 중간체 에스테르로 사이클화하였다.

[0230]

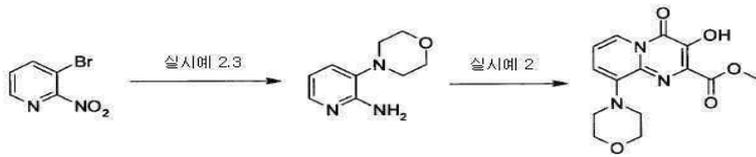
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.43 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.73 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.2 Hz, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 9.29-9.63 (brs, 1H)

[0231]

MS (ESI⁺) m/z 328 (M+23)

[0232]

실시예 2.5: 3-하이드록시-9-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0233]

[0234]

실시예 2.3에 기재된 방법을 3-브로모-2-니트로-피리딘에 적용하여 2-아미노-3-모르폴리노피리딘을 제작하고, 실시예 2에 기술된 방법 적용에 의해 원하는 에스테르로 변환시켰다.

[0235]

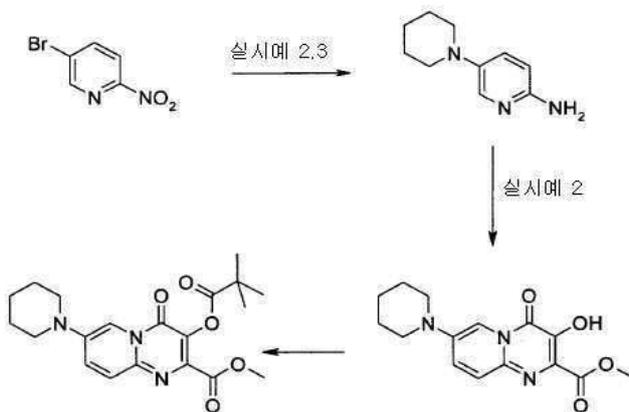
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.45-3.56 (m, 4H), 4.00-4.11 (m, 7H), 6.97 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 8.63 (dd, $J=7.2, 1.1$ Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

[0236]

MS (ESI $^+$) m/z 328 (M+23)

[0237]

실시예 2.6: 3-하이드록시-4-옥소-7-피페리딘-1-일-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0238]

[0239]

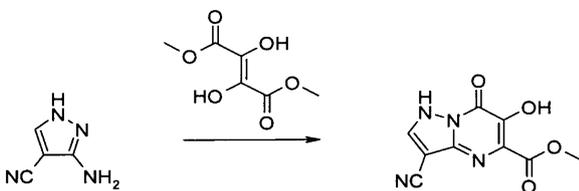
피페리딘을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2.3의 방법을 적용하였다. 수득되는 2-아미노-5-피페리디노피리딘을 실시예 2의 방법에 적용하여 원하는 에스테르 화합물로 변환하였다. 조산물은, 피발로일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 17.1(단계 1)의 방법을 적용하여 반응시켜, 원하는 산물을 수득하였다.

[0240]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.58-1.82 (m, 6H), 3.24 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.64-7.78 (m, 2H), 8.30 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)

[0241]

실시예 3: 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0242]

[0243]

3-아미노-4-피라졸 카보닛릴(400 mg, 3.7 mmol) 및 디하이드록시퓨마레이트(978 mg, 5.5 mmol)를 빙초산(5 mL)에 용해하고, 이 혼합물을 100 °C로 가열하였다. 2일 후, 반응물을 HPLC 분석 완료하고, 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트(10 mL)를 첨가하여 산물의 침전을 개시하였고, 수득되는 침전물은 여과로 수득하였다. 산물은 수율 62%(534 mg)로 분리되었다.

[0244]

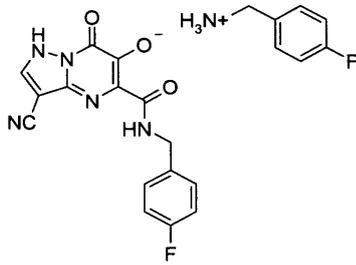
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 3.90 (3H, s, OCH_3) and 8.39 (1H, s, $\text{CHC}[\text{CN}]$).

[0245]

MS (ESI $^+$) m/z 235 (M+1)

[0246] HPLC방법 2 89.3% / 1.07 min.

[0247] 실시예 3.1: 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드 화합물과 4-플루오로벤질아민의 제조



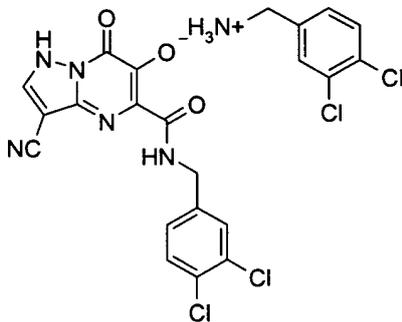
[0248]

[0249] 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르(100 mg, 0.427 mmol)를 MeOH(10 mL)에 현탁하고, 여기에 4-플루오로벤질아민(122 μ l, 1.07 mmol)를 첨가한 다음, 반응을 2일간 환류 가열한 후 실온으로 냉각하고 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 뜨거운 메탄올로부터 재결정화 하여, 노란색 고형물로서 산물(25 mg, 18%)을 수득하였다.

[0250] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D₆-DMSO): δ 4.01 (2H, s, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.48 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$), 7.14 -7.49 (8H, m, Ar-CH), 8.08 (1H, s, $\text{CHC}[\text{CN}]$), 9.13 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$).

[0251] MS (ESI⁺) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0252] 실시예 3.2: 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드와 3,4-디클로로-벤질아민의 제조



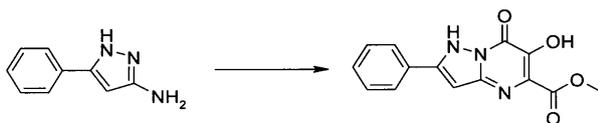
[0253]

[0254] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0255] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D₆-DMSO): δ 8.45 (1H, s, Ar-CH), 7.79-7.57 (4H, m, Ar-CH), 7.39-7.32 (2H, m, Ar-CH), 4.78 (2H, s, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.49 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2).

[0256] MS (ESI⁺) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0257] 실시예 3.3: 6-하이드록시-7-옥소-2-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0258]

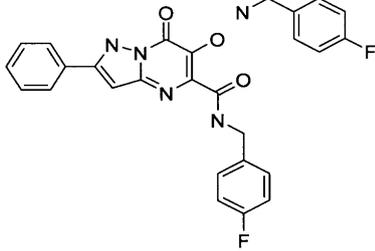
[0259] 실시예 3의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0260] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D₆-DMSO): δ 3.94 (3H, s, OCH_3), 6.47 (1H, s, $\text{CHC}[\text{Ph}]$), 7.42-7.51 (3H, m, Ar-CH), 7.95 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, Ar-CH).

[0261] MS (ESI⁺) *m/z* 286 [M+1]⁺.

[0262] HPLC_{방법 2} 95.6% / 1.24 min.

[0263] 실시예 3.4: 6-하이드록시-7-옥소-2-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드과 4-플루오로-벤질아민의 제조



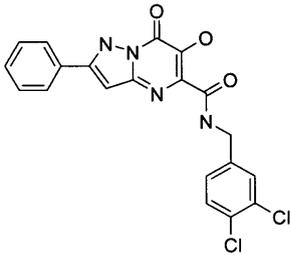
[0264]

[0265] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0266] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 4.01 (2H, s, NH₂CH₂Ph), 4.47 (2H, d, J = 6.0 Hz, [C=O]NHCH₂), 6.03 (1H, s, CHC[Ph]), 7.11-7.51 (11H, m, Ar-CH), 7.91 (2H, d, J = 7.2 Hz, Ar-CH).

[0267] MS (ESI⁺) *m/z* 379 [M+H]⁺

[0268] 실시예 3.5: 6-하이드록시-7-옥소-2-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



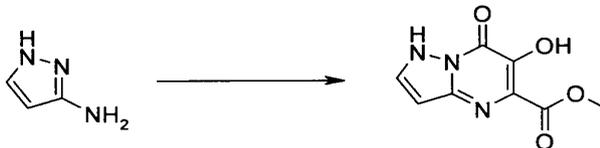
[0269]

[0270] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0271] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 4.58 (2H, d, J = 6.0 Hz, NCH₂), 6.49 (1H, s, CHC[Ph]), 7.29-7.67 (6H, m, Ar-CH), 7.92 (2H, d, J = 7.2 Hz, Ar-CH), 9.20 (1H, t, J = 6.0 Hz, [C=O]NHCH₂).

[0272] MS (ESI⁺) *m/z* 429 [M+H]⁺

[0273] 실시예 3.6: 6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0274]

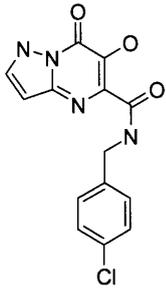
[0275] 실시예 3의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0276] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 7.96 (1H, s, CHCHNH), 6.05 (1H, d, J = 1.8 Hz, CHCHNH), 3.87 (3H, s, OCH₃).

[0277] MS (ESI⁺) *m/z* 210 (M+1)

[0278] HPLC_{방법 3} 97% / 1.18 min

[0279] 실시예 3.7: 6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 4-클로로-벤질아미드의 제조



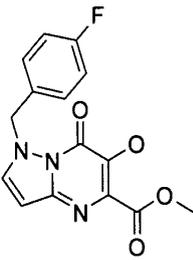
[0280]

[0281] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0282] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 10.0 (1H, s, OH), 9.35 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2), 7.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-CH), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-CH), 7.38-7.26 (4H, m, Ar-CH), 4.30 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2).

[0283] MS (ESI $^+$) m/z 이온화 없음.

[0284] 실시예 3.8: 1-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



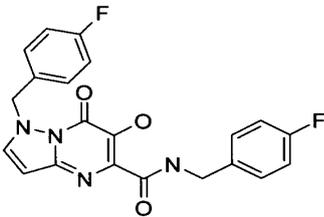
[0285]

[0286] 실시예 3의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0287] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 8.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, Ar-CH), 7.23-7.08 (4H, m, Ar-CH), 6.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, Ar-CH), 5.76 (2H, s, CH_2Ar), 3.81 (3H, s, OCH_3).

[0288] MS (ESI $^+$) m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0289] 실시예 3.9: 1-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0290]

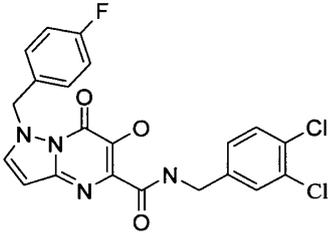
[0291] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0292] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 11.96 (1H, s, OH), 9.53 (1H, s, NH), 8.48 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, Ar-CH), 7.36 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, Ar-CH), 7.33 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, Ar-CH), 7.23 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, Ar-CH), 7.20 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, Ar-CH), 7.18-7.0 (4H, m, Ar-CH), 6.40 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, CH_2NH), 5.73 (2H, s,

CH₂Ar).

[0293] MS (ESI⁺) *m/z* 411 [M+H]⁺.

[0294] 실시예 3.10: 1-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



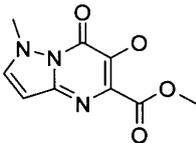
[0295]

[0296] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0297] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 11.83 (1H, s, OH), 9.57 (1H, t, J = 6.9 Hz, NHCH₂), 8.50 (1H, d, J = 3.6 Hz, Ar-CH), 7.56 (1H, m, Ar-CH), 7.31-7.04 (5H, m, Ar-CH), 6.41 (1H, d, J = 3.6 Hz, Ar-CH), 5.74 (3H, m, CH₂Ar and Ar-CH), 4.41 (2H, d, J = 6.9 Hz, CH₂NH).

[0298] MS (ESI⁺) *m/z* 461 [M]⁺.

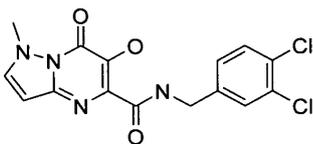
[0299] 실시예 3.11: 6-하이드록시-1-메틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0300]

[0301] 실시예 3의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였고, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0302] 실시예 3.12: 6-하이드록시-1-메틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



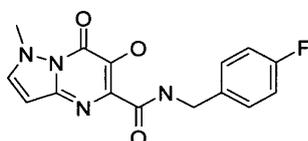
[0303]

[0304] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0305] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 9.77 (1H, s, NH), 8.12 (1H, d, J = 3.3 Hz, Ar-CH), 7.60-7.52 (2H, m, Ar-CH), 7.34-7.30 (1H, m, Ar-CH), 6.32 (1H, d, J = 3.6 Hz, Ar-CH), 4.46 (2H, d, J = 5.7 Hz, CH₂NH), 4.02 (3H, s, CH₃).

[0306] MS (ESI⁺) *m/z* 367 and 369 [M+H]⁺.

[0307] 실시예 3.13: 6-하이드록시-1-메틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



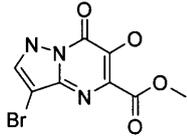
[0308]

[0309] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0310] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 11.8 (1H, s, OH), 9.54 (1H, s, NH), 8.12 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, Ar-CH), 7.38 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, Ar-CH), 7.35 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-CH), 7.15 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, Ar-CH), 7.12 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-CH), 6.33 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, Ar-CH), 4.45 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_2NH), 4.05 (3H, s, CH_3).

[0311] MS (ESI $^+$) m/z 317 [M+H] $^+$.

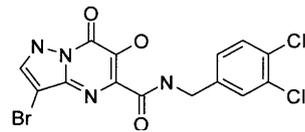
[0312] 실시예 3.14: 3-브로모-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0313]

[0314] 실시예 3의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였고, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0315] 실시예 3.15: 3-브로모-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



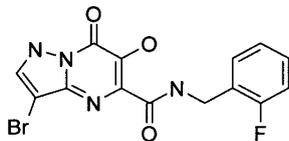
[0316]

[0317] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0318] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 4.78 (2H, s, CH_2NH), 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$), 7.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, $\text{NHCHC}[\text{Br}]$), 7.75 (1H, s, $[\text{C}]\text{CHC}[\text{Cl}]$), 8.00 (1H, s, CH_2NH), 8.50 (1H, s, OH).

[0319] MS (ESI $^+$) m/z 473 [M+MeCN] $^+$.

[0320] 실시예 3.16: 3-브로모-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 2-플루오로-벤질아미드의 제조



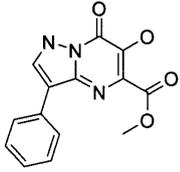
[0321]

[0322] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0323] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 4.89 (2H, s, CH_2NH), 7.21-7.45 (5H, m, 4 x Ar-CH and 1 x NH), 8.04 (1H, dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, Ar-CH), 8.74 (1H, s, CH_2NH).

[0324] MS (ESI $^+$) m/z 이온화 없음.

[0325] 실시예 3.17: 6-하이드록시-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



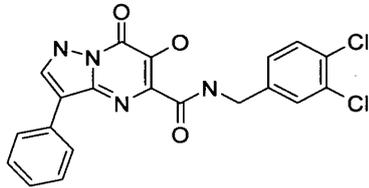
[0326]

[0327] 페닐 피라졸 아민(100 mg, 0.63 mmol), 디아세톡시퓨마레이트(180 mg, 0.69 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(5 mg)을 20분간 100 °C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시켜 에탄올: *i*-프로판올로 10분간 초음파 분해하였다. 수득되는 침전물을 모아 에탄올로 세정하였다. 산물을 노란색 고형물(47 mg, 26%)로 분리하였다.

[0328] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 8.53 (1H, s, Ar-CH), 7.82 (2H, d, J = 6.9 Hz, Ar-CH), 7.47 (2H, m, Ar-CH), 7.29 (1H, m, Ar-CH), 3.89 (3H, s, OCH₃).

[0329] MS (ESI⁺) *m/z* 286 [M+H]⁺.

[0330] 실시예 3.18: 6-하이드록시-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



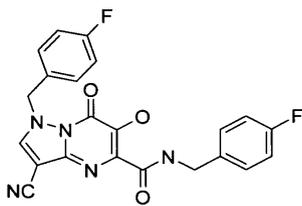
[0331]

[0332] 실시예 3.1의 방법을 적용하여 화합물을 제조하였다.

[0333] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 9.29 (1H, m, NH), 8.48 (1H, bs, CHNH), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz, Ar-CH), 7.61 (2H, m, Ar-CH), 7.59 (1H, s, Ar-CH), 7.47-7.35 (4H, m, Ar-CH), 7.24 (1H, m, Ar-CH), 4.59 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH₂).

[0334] MS (ESI⁺) *m/z* 429 [M]⁺.

[0335] 실시예 3.19: 3-시아노-1-(4-플루오로-벤질)-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0336]

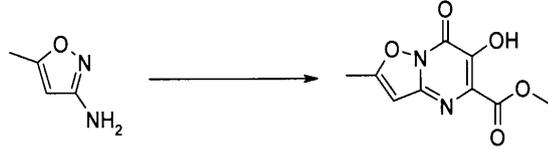
[0337] 소듐 하이드라이드(11.0 mg, 0.367 mmol)를, 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드 화합물과 4-플루오로벤질아민(실시예 3.1)(100 mg, 0.306 mmol)의 DMF(2 mL) 현탁액 교반액에, 질소 하에, 실온에서, 부분 적가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 다음, *p*-플루오로벤질 클로라이드(40 μL, 0.366 mmol)를 첨가하여 혼합물을 2일간 90 °C로 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL)와 염산 수용액(1M, 10 mL)으로 분별하였다. 유기층을 분리하고, 수층은 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 물(3 x 10 mL), 브린(10 mL)으로 세정한 다음, 농축하였다. 잔사는 컬럼 크로마토그래피(95:5:1 디클로로메탄: 메탄올: 암모니아 수용액)으로 정제하여, 원하는 산물(50 mg, 36%)을 수득하였다.

[0338] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 8.11 (1H, s, CHC[CN]), 7.45 (1H, d, J = 6.0 Hz, Ar-H), 7.42 (1H, d, J = 6.0 Hz, Ar-H), 7.36 (1H, d, J = 5.4 Hz, Ar-H), 7.34 (1H, d, J = 5.4 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d, J = 9.3 Hz, Ar-H), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.05 (1H, d, 9.3 Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H),

4.96 (2H, s, CH₂N), 4.38 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH₂).

[0339] MS (ESI⁺) *m/z* 434 [M+H]⁺.

[0340] 실시예 4: 6-하이드록시-2-메틸-7-옥소-7*H*-이속사졸로[2,3-*a*]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0341]

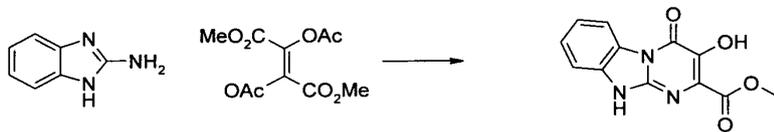
[0342] 5-메틸-이속사졸-3-일아민(392 mg, 3.99 mmol), 디메틸 디아세톡시퓨마레이트(1.04 g, 3.99 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(10 mg)을 마개가 있는 바이얼 내에서 혼합하여 100 °C로 가열하였다. 5시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에탄올(2.5 mL)과 이소프로필 에테르(2.5 mL)를 잔사에 첨가하고, 15분간 초음파 분해하였다. 생겨나는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 에탄올(5 mL)로 세정한 다음 펌프 상에서 건조하여, 6-하이드록시-2-메틸-7-옥소-7*H*-이속사졸로[2,3-*a*]피리미딘-5-카르복시산 메틸 에스테르(331 mg, 37%)를 수득하였다.

[0343] ¹H NMR (300 MHz, D₆DMSO) δ 2.50 (3H, s, CH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 6.67 (1H, s, H3), 10.31 (1H, br s, OH).

[0344] MS (ESI⁺) *m/z* 225 (M+1)

[0345] HPLC방법 4 99.3%/0.52 min.

[0346] 실시예 5: 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2*a*]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



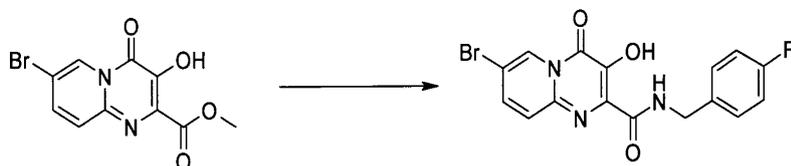
[0347]

[0348] 2-아미노벤즈이미다졸(200 mg, 1.50 mmol), 디메톡시 디아세톡시퓨마레이트(430 mg, 1.65 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(5 mg)을 밀폐된 튜브에서 2시간동안 100 °C로 가열하였다. 잔사를 에탄올/*i*프로필 에테르(5 mL)를 사용하여 저장하고, 10분간 초음파 분해하였다. 생성되는 침전물을 모아 뜨거운 아세트니트릴로부터 재결정화하여 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2*a*]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르(153 mg, 39%)를 수득하였다.

[0349] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 3.90 (3H, s, OCH₃), 7.10 (1H, m, Ar-CH), 7.25-7.51 (3H, m, 2 x Ar-CH and NH) and 8.43 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar-CH).

[0350] MS (ESI⁺) *m/z* 260 (M+1)

[0351] 실시예 6: 7-브로모-3-하이드록시-4-옥소-4*H*-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0352]

[0353] 7-브로모-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르(20 mg, 0.07 mmol) 및 p-플루오로벤질아민(19 μ l, 0.17 mmol)의 드라이 메탄올(4 mL) 용액을 교반하면서 환류 가열하였다. 반응 진행은 HPLC로 모니터링하였다. 6시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공 농축하였다. 잔사를 디에틸 에테르(2 mL)로 저장하고, 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 디에틸 에테르(10 mL)로 세정하여 펌프상에서 건조시켜, 7-브로모-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드(24 mg, 92%)를 연갈색 노형물로 수득하였다.

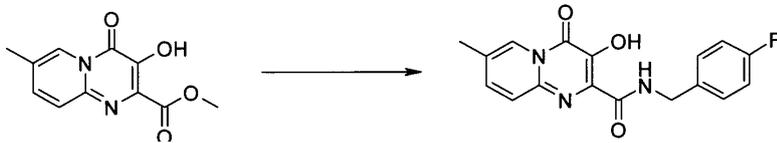
[0354] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_6DMSO) δ 4.51 (2H, s, NCH_2), 7.33 (6H), 8.57 (1H, m, H_6), 11.21 (1H, br s, NH).

[0355] MS (ESI^+) m/z 392 ($\text{M}[\text{Br}^{79}] + 1$), 394 ($\text{M}[\text{Br}^{81}] + 1$),

[0356] HPLC_{방법 1} 99.6%/6.5 min.

[0357] 실시예 6의 방법을 적용하여, 하기 화합물을 수득하였다(6.1-6.13):

[0358] **실시예 6.1: 3-하이드록시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조**

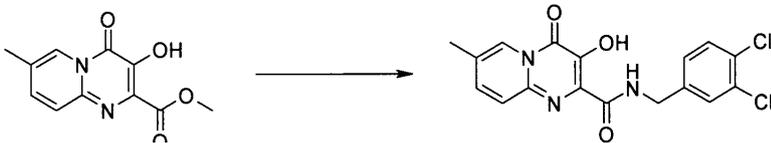


[0359]

[0360] *MS (ESI^+) m/z 328 ($\text{M} + 1$),

[0361] HPLC_{방법 1} 94.8%/6.20 min.

[0362] **실시예 6.2: 3-하이드록시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조**

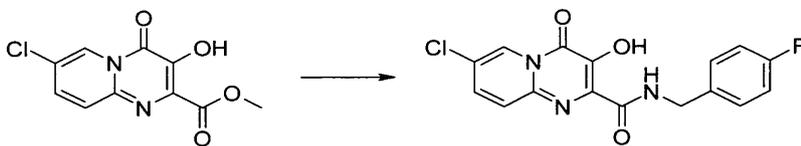


[0363]

[0364] MS (ESI^+) m/z 378 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] + 1$).

[0365] HPLC_{방법 1} 100%/6.74 min.

[0366] **실시예 6.3: 7-클로로-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조**



[0367]

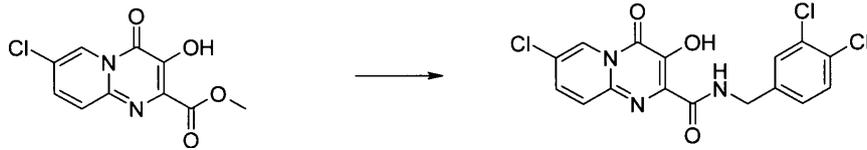
[0368] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (1H, bs, NH_a), 8.93 (1H, app. t, NH_b), 8.62 (1H, s, H_{6a}), 7.58 (1H, d, $J = 4$ Hz, H_8), 7.45-7.27 (2H, m, ArH), 7.26-7.21 (2H, m, ArH), 7.07-6.99 (2H, m, ArH), 6.99-6.90 (2H, m, ArH), 4.52 (0.32H, d, $J = 4$ Hz, CH_{2a}), 4.31 (0.68H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_{2b}).

[0369] MS (ESI^+) m/z 348 ($\text{M} + 1$), (ESI^-) m/z 346 ($\text{M} - 1$)

[0370] HPLC_{방법 1} 93%/6.35 min.

[0371] **실시예 6.4: 7-클로로-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조**

제조



[0372]

[0373] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (1H, bs, NH_a), 9.13 (1H, app. t, NH_b), 8.65 (1H, s, H_{6a}), 7.57 (1H, d, J 8.4 Hz, H_8), 7.40-7.33 (2H, m, ArH), 7.26-7.24 (1H, m, ArH), 7.153 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 1.8 Hz, ArH), 7.05 (1H, d, $J=7.8$ Hz, ArH), 4.51 (0.41H, d, $J=6.3$ Hz, CH_{2a}), 4.30 (0.59H, d, $J=6.3$ Hz, CH_{2b})

[0374] MS (ESI^+) m/z 400 ($\text{M}+1$), (ESI^-) m/z 396 ($\text{M}-1$)

[0375] HPLC_{방법 1} 91%/6.89 min.

[0376] 실시예 6.5: 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



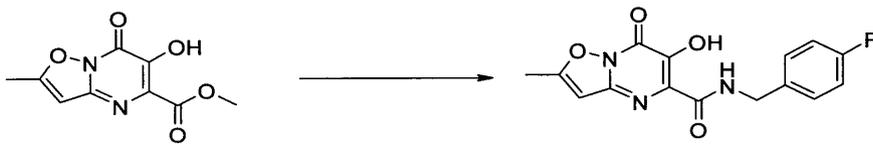
[0377]

[0378] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 4.51 (2H, d, $J=6.3$ Hz, NHCH_2), 7.14-7.50 (7H, m, Ar-CH), 8.44 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH) and 9.27 (1H, t, $J=6.3$ Hz, NHCH_2).

[0379] MS (ESI^+) m/z 353 ($\text{M}+1$)

[0380] HPLC_{방법 5} 92% / 3.10 min.

[0381] 실시예 6.6: 6-하이드록시-2-메틸-7-옥소-7H-이속사졸로[2,3-a]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



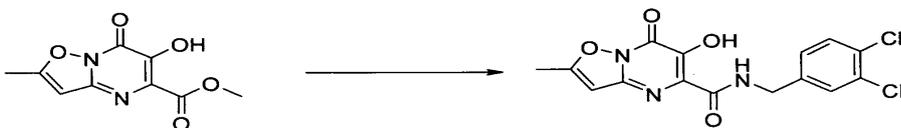
[0382]

[0383] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_6DMSO) δ 2.49 (3H, s, CH_3), 4.48 (2H, d, $J=5.9$ Hz, NCH_2), 6.50 (s, 1H, H_3), 6.95 (2H, m, ArH), 7.30 (2H, m, ArH), 9.14 (1H, br s, NH).

[0384] MS (ESI^+) m/z 318 ($\text{M}+1$), (ESI^-) m/z 316 ($\text{M}-1$)

[0385] HPLC_{방법 1} 90%/5.50 min.

[0386] 실시예 6.7: 6-하이드록시-2-메틸-7-옥소-7H-이속사졸로[2,3-a]피리미딘-5-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



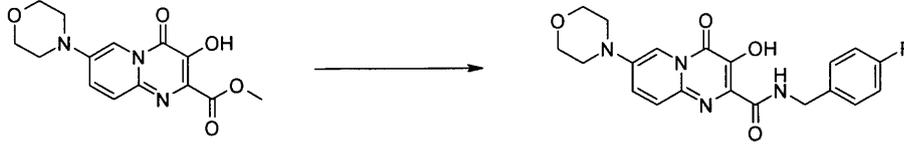
[0387]

[0388] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_6DMSO) δ 2.49 (3H, s, CH_3), 4.48 (2H, d, $J=5.9$ Hz, NCH_2), 7.30 (1H, dd, $J=8.2$, 2.3 Hz, ArH), 7.52 (2H, m, ArH), 10.45 (1H, br s, NH).

[0389] MS (ESI⁺) *m/z* 368 (M[Cl³⁵, Cl³⁵]+1), (ESI⁻) *m/z* 366 (M[Cl³⁵, Cl³⁵]-1)

[0390] HPLC방법 4 92%/1.83 min.

[0391] 실시예 6.8: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



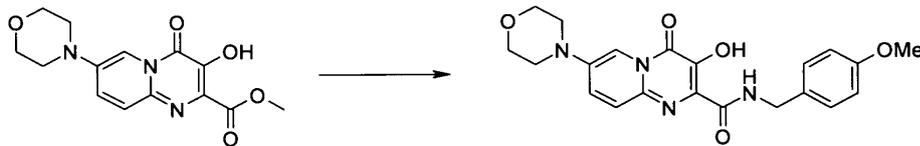
[0392]

[0393] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.13 (1H, s, OH), 9.67 (1H, t, *J*= 6.9 Hz, NHCH₂), 8.00 (1H, s, CHC[모르폴린]), 7.85 (1H, d, *J*= 9.6 Hz, CHCHC[모르폴린]), 7.50 (1H, d, *J*= 9.6 Hz, CHCHC[모르폴린]), 7.39 (2H, m, Ar-CH), 7.16 (2H, m, Ar-CH), 4.50 (2H, d, *J*= 6.9 Hz, NHCH₂), 3.76 (4H, m, CH₂OCH₂) and 3.16 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0394] MS (ESI⁺) *m/z* 397 (M+1)

[0395] HPLC방법 6 98% / 6.40 min

[0396] 실시예 6.9: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-메톡시-벤질아미드의 제조



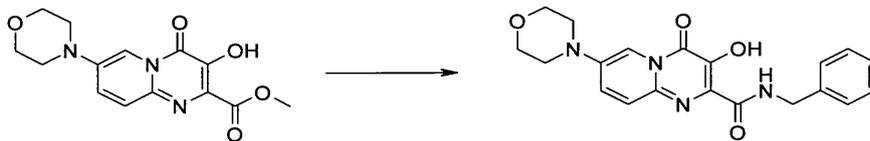
[0397]

[0398] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.25 (1H, s, OH), 9.55 (1H, t, *J*= 6.9 Hz, CH₂NH), 7.99 (1H, s, CHC[모르폴린]), 7.84 (1H, d, *J*= 9.6 Hz, CHCHC[모르폴린]), 7.50 (1H, d, *J*= 9.6 Hz, CHCHC[모르폴린]), 7.29 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, Ar-CH), 6.91 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, Ar-CH), 4.44 (2H, d, *J*= 6.9 Hz, CH₂NH), 3.79-3.72 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.70 (3H, s, OCH₃) and 3.18 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0399] MS (ESI⁺) *m/z* 411 (M+1)

[0400] HPLC방법 6 99% / 6.21 min

[0401] 실시예 6.10: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 벤질아미드의 제조



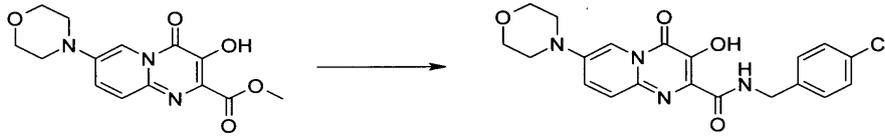
[0402]

[0403] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.17 (1H, s, OH), 9.66 (1H, t, *J*= 6.3 Hz, CH₂NH), 7.99 (1H, s, CHC[모르폴린]), 7.85 (1H, d, *J*= 9.6 Hz, CHCHC[모르폴린]), 7.50 (1H, d, *J*= 9.6 Hz, CHCHC[모르폴린]), 7.38-7.25 (5H, m, Ar-CH), 4.52 (2H, d, *J*= 6.3 Hz, CH₂NH), 3.77 (4H, m, CH₂OCH₂) and 3.18 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0404] MS (ESI⁺) *m/z* 381 (M+1)

[0405] HPLC방법 6 97% / 6.32 min

[0406] 실시예 6.11: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-클로로-벤질아미드의 제조



[0407]

[0408] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.10 (1H, s, OH), 9.69 (1H, t, J = 6.9 Hz, CH_2NH), 7.99 (1H, s, CHC [모르폴린]), 7.85 (1H, d, J = 9.9 Hz, CHCHC [모르폴린]), 7.50 (1H, d, J = 9.9 Hz, CHCHC [모르폴린]), 7.52-7.36 (4H, m, Ar-CH), 4.50 (2H, d, J = 6.9 Hz, CH_2NH), 3.76 (4H, m, CH_2OCH_2) and 3.18 (4H, m, CH_2NCH_2).

[0409] MS (ESI $^+$) m/z 415 (M+1)

[0410] HPLC_{방법 6} 95% / 7.22 min

[0411] 실시예 6.12: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 2-클로로-벤질아미드의 제조



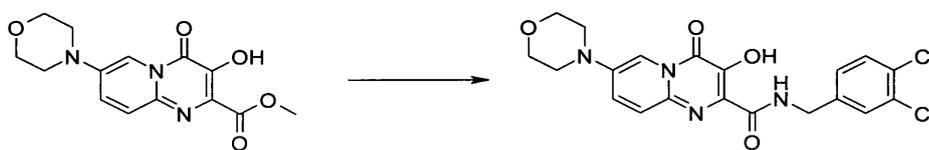
[0412]

[0413] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.00 (1H, s, OH), 9.63 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHCH_2), 8.00 (1H, s, CHC [모르폴린]), 7.85 (1H, d, J = 9.6 Hz, CHCHC [모르폴린]), 7.53 (1H, d, J = 9.6 Hz, CHCHC [모르폴린]), 7.48 (1H, m, Ar-CH), 7.37-7.31 (3H, m, Ar-CH), 4.61 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH_2), 3.78 (4H, m, CH_2OCH_2) and 3.19 (4H, m, CH_2NCH_2).

[0414] MS (ESI $^+$) m/z 415 (M+1) $^+$

[0415] HPLC_{방법 5} 90% / 3.85 min

[0416] 실시예 6.13: 3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



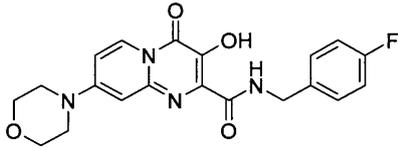
[0417]

[0418] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.00 (1H, s, OH), 9.73 (1H, bs, CH_2NH), 7.99 (1H, s, CHC [모르폴린]), 7.85 (1H, d, J = 9.9 Hz, CHCHC [모르폴린]), 7.61 (2H, m, CHCHC [모르폴린] and CHC [Cl]C[Cl]), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 4.51 (2H, d, J = 6.6 Hz, CH_2NH), 3.77 (4H, m, CH_2OCH_2) and 3.18 (4H, m, CH_2NCH_2).

[0419] MS (ESI $^+$) m/z 449 (M[^{35}Cl , ^{35}Cl]+1), (ESI $^-$) m/z 447 (M[^{35}Cl , ^{35}Cl]-1)

[0420] HPLC_{방법 5} 94% / 4.84 min

[0421] 실시예 6.14: 3-하이드록시-8-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0422]

[0423]

실시예 2.4의 산물을 이용하여, 실시예 6에 기재된 방법을 적용하여(1.3 당량의 4-플루오로벤질아민을 사용하는 것은 제외), 원하는 화합물을 수득하였다.

[0424]

¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 11.60 (1H, s, OH), 9.50 (1H, t, *J*=6.3 Hz, NH), 8.55 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 7.41-7.36 (2H, m, Ar-CH), 7.22-7.12 (3H, m, Ar-CH), 6.51 (1H, s, Ar-CH), 4.47 (2H, d, *J*=6.3 Hz, NHCH₂), 3.72 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.34 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0425]

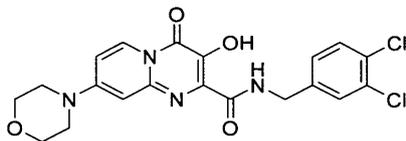
(ESI⁻) *m/z* 397 (M-1)

[0426]

HPLC_{방법 7} 94.4%/9.0 min

[0427]

실시예 6.15: 3-하이드록시-8-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0428]

[0429]

실시예 2.4의 산물을 이용하여, 실시예 6에 기재된 방법을 적용하여(1.3 당량의 3,4-디클로로벤질아민을 사용하는 것은 제외), 원하는 화합물을 수득하였다.

[0430]

¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 11.50 (1H, s, OH), 9.61 (1H, t, *J*=6.3 Hz, NH), 8.57 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 7.63-7.60 (2H, m, Ar-CH), 7.34 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 7.22 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 6.53 (1H, s, Ar-CH), 4.49 (2H, d, *J*=6.3 Hz, NHCH₂), 3.75 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.37 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0431]

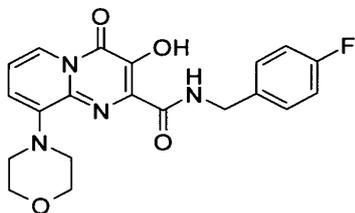
(ESI⁻) *m/z* 447(M[Cl³⁵]-1)

[0432]

HPLC_{방법 7} 93.2%/10.2 min

[0433]

실시예 6.16: 3-하이드록시-9-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0434]

[0435]

실시예 2.5의 산물을 이용하여, 실시예 6에 기재된 방법을 적용하여(1.3 당량의 4-플루오로벤질아민을 사용하는 것은 제외), 원하는 화합물을 수득하였다.

[0436]

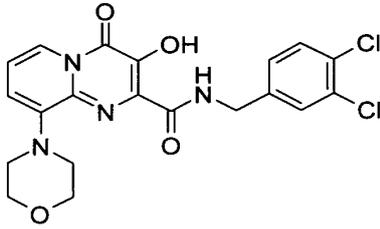
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.23 (4H, s, -NCH₂CH₂O-), 3.76 (4H, s, -NCH₂CH₂O-), 4.61 (2H, d, *J*=5.7 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 6.91 (2H, m, ArH), 7.09 (2H, t, *J*=8.4 Hz, ArH), 7.34 (2H, bt, ArH), 7.98 (1H, s, -(O=C)NHCH₂-), 8.61 (1H, d, *J*=7.2 Hz, ArH), 11.80 (1H, s, OH).

[0437]

(ESI⁺) *m/z* 399(M+1)

[0438] HPLC방법 7 97.0%/11.6 min

[0439] 실시예 6.17: 3-하이드록시-9-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0440]

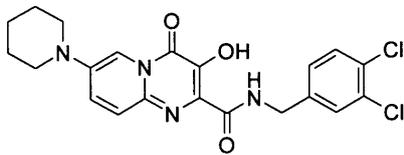
[0441] 실시예 2.5의 산물을 이용하여, 실시예 6에 기재된 방법을 적용하여(1.3 당량의 3,4-디클로로벤질아민을 사용하고 반응을 메탄올/테트라하이드로퓨란 1:1 혼합물 중에서 수행하는 것은 제외), 원하는 화합물을 수득하였다.

[0442] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.97 (4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.64 (2H, d, $J=6.0$ Hz, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 6.99 (2H, m, ArH), 7.24 (1H, m, ArH), 7.48 (2H, m, ArH), 8.50 (1H, bs, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 8.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz, ArH), 11.84 (1H, s, OH).

[0443] (ESI^+) m/z 471(M+Na)

[0444] HPLC방법 7 91.0%/13.1 min

[0445] 실시예 6.18: 3-하이드록시-4-옥소-7-피페리딘-1-일-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0446]

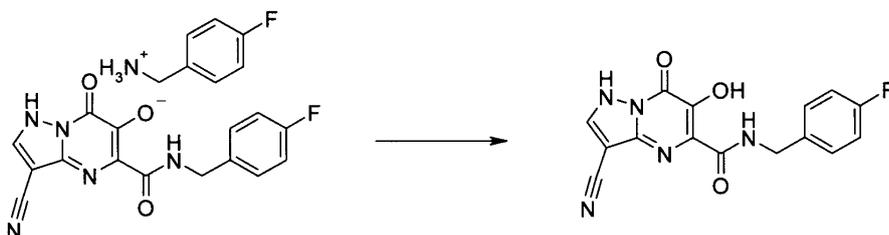
[0447] 실시예 2.6의 산물을 이용하여, 실시예 6에 기재된 방법을 적용하여(1.3 당량의 3,4-디클로로벤질아민을 사용하는 것은 제외), 원하는 화합물을 수득하였다.

[0448] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.58 (2H, bm, cyclic- $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 1.73 (4H, bs, cyclic- $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 3.20 (4H, bm, cyclic- $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.62 (2H, d, $J=6.0$ Hz, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.50 (4H, m, ArH), 8.24 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, ArH), 8.51 (1H, bs, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 11.86 (1H, s, OH).

[0449] (ESI^-) m/z 445 ($[\text{Cl}^{35}]^-$)-1)

[0450] HPLC방법 7 91.0%/14.9 min

[0451] 실시예 7: 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0452]

[0453] 5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-7-옥소-2-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-올레이트; 4-플루오로-벤질-암모늄(25 mg)을 물(1 mL)에 현탁하고, 여기에 염산 수용액(1.0 M, 1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 초음파 분해하고, 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 물(2 mL)로 세정하고 펌프 상에서 건조시켜, 3-시아노-6-하이드록시-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드(13 mg)를 무색 고형물로 수득하였다.

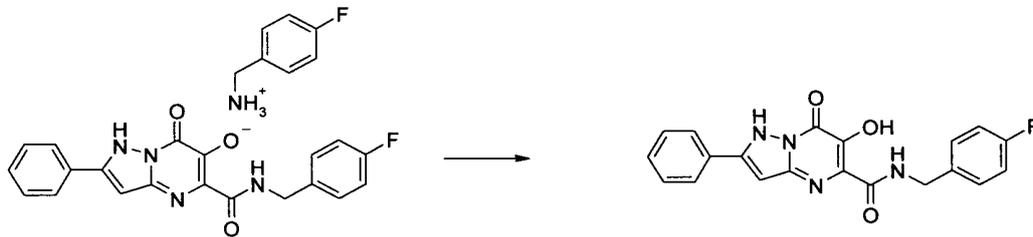
[0454] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 4.53 (2H, d, J= 5.9 Hz, NHCH₂), 7.15 (2H, m, ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 8.36 (1H, s, H2), 7.92 (2H, d, J= 7.2 Hz, Ar-CH), 9.14 (1H, t, J= 5.9 Hz, NHCH₂), 11.25 (1H, br s, OH)

[0455] MS (ESI⁻) m/z 326 (M-1)

[0456] HPLC_{방법 5} 95.4% / 4.14 min

[0457] 실시예 7에 기술된 방법을 적용하여, 하기 화합물들을 수득하였다.

[0458] 실시예 7.1: 6-하이드록시-7-옥소-2-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

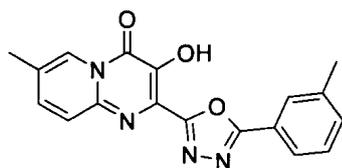


[0459]

[0460] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 4.58 (2H, d, J= 5.9 Hz, NHCH₂), 6.50 (1H, s, H3), 7.15 (2H, m, ArH), 7.42 (5H, m, ArH), 7.93 (2H, m, ArH), 9.10 (1H, t, J= 5.9 Hz, NHCH₂), 10.80 (1H, br s, OH), 11.84 (1H, br s, NH)

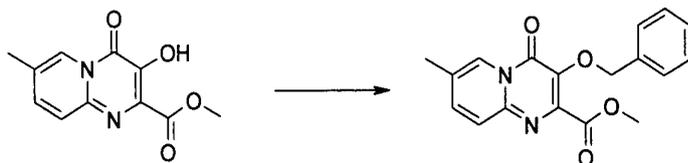
[0461] MS (ESI⁺) m/z 379 (M+1)

[0462] 실시예 8: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-*m*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0463]

[0464] 실시예 8.1: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



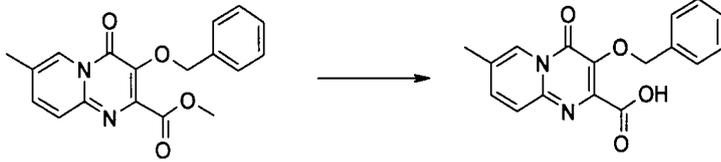
[0465]

[0466] 실시예 2.1의 산물(1.5 g, 6.4 mmol)과 포타슘 카보네이트(2.7 g, 19.6 mmol)를 N₂ 대기 하에서 아세톤(30 mL)과 혼합하였다. 이 혼합물을 70 °C에서 25분간 교반한 다음, 벤질 브로마이드(2.0 g, 11.7 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 10시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 물로 세정하고, 건조 및 진공 농축하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)에 의한 정제로 원하는 화합물(1.5 g, 70%)을 수득하였다.

[0467] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.44 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.76-8.85 (m, 1H).

[0468] MS (ESI⁺) m/z 325 (M+1), 347 (M+23).

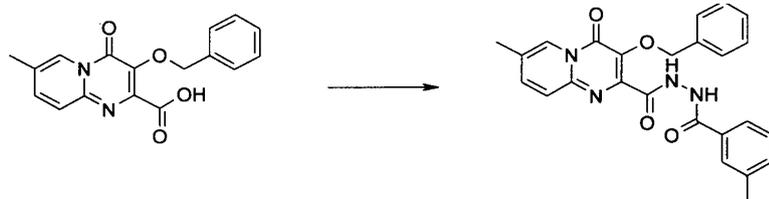
[0469] 실시예 8.2: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산의 제조



[0470]

[0471] 실시예 8.1의 산물(400mg, 1.23mmol)의 메탄올(20 mL) 교반 용액에, 1N 리튬 하이드록사이드 수용액(2.46 mL)을 실온에서 첨가하였다. 3시간 후, 1N 염산 수용액(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 브린으로 세정한 다음, 건조(Na_2SO_4)하여 진공 농축하였다. 산물은 바로 실시예 8.3에 사용하였다.

[0472] 실시예 8.3: 3-메틸-벤조산 *N'*-(3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르보닐)-하이드라지드의 제조



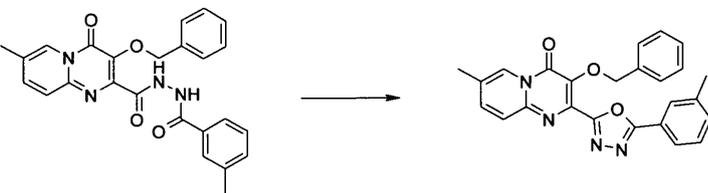
[0473]

[0474] 실시예 8.2의 산물(200 mg, 0.644 mmol)의 테트라하이드로퓨란(10 mL) 용액에, 3-메틸벤조일 하이드라진(94.8 mg, 0.632 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (6.98 mg, 0.0576 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(98 mg, 0.632 mmol)를 실온에서 연속 첨가하였다. 12시간 후, 반응액을 물(20 mL)로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 2N 염산 수용액(20 mL), 2N 수산화나트륨 수용액(20 mL)으로 세정하고, 건조(Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 원하는 화합물을 수득하였다(53%).

[0475] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 3H), 7.84 (dd, $J=9.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.78-8.85 (m, 1H), 10.56 (d, $J=11.1$ Hz, 2H).

[0476] MS (ESI⁺) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

[0477] 실시예 8.4: 3-벤질옥시-7-메틸-2-(5-*m*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0478]

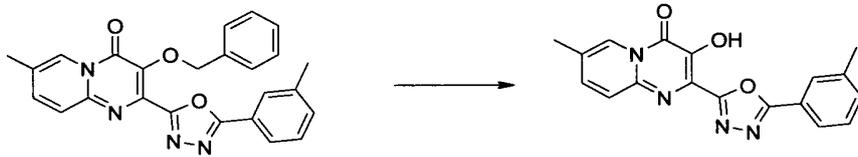
[0479] 실시예 8.3의 산물(202mg, 0.457mmol), 카본 테트라클로라이드(0.221 mL, 2.28 mmol) 및 트리에틸아민(0.165 mL, 1.19mmol)을 아세토니트릴(10 mL)과 혼합하였다. 이 혼합물에 트리페닐포스핀(291 mg, 1.11mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 반응액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 포화 소듐바이카보네이트 수용액(50 mL), 물(50 mL) 및 브린(50 mL)으로 연속적으로 행군 다음 건조(Na_2SO_4)하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트 1:1)하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[0480] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.41 (s, 3H), 2.46 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H),

7.46-7.52 (m, 4H), 7.75-7.90 (m, 4H), 8.82-8.86 (m, 1H).

[0481] MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+1), 447 (M+23).

[0482] 실시예 8.5: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-*m*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



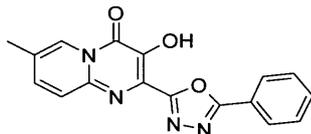
[0483]

[0484] 실시예 8.4의 산물(20 mg, 0.047 mmol)의 아세트니트릴(5 mL) 교반 용액에 트리메틸실릴 요오드화물(54 μ l, 0.38 mmol)을 N₂ 대기하에 점적하였다. 2시간 후, 메탄올(5 mL)을 첨가하고, 용액을 10분 교반한 다음 물(10 mL)을 첨가하고, 반응액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소듐 바이셀파이트 수용액으로 행구고, 건조(Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 원하는 화합물을 수득하였다(88.6%).

[0485] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H).

[0486] MS (ESI⁺) *m/z* 335 (M+1), 357(M+23).

[0487] 실시예 8.6: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0488]

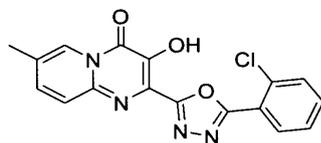
[0489] 실시예 8.1-8.5에 기술된 방법을 적용하여, 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0490] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54-7.68 (m, 4H), 8.26 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H)

[0491] MS (ESI⁺) *m/z* 321 (M+1)

[0492] HPLC_{방법 7} 82.8%/14.3 min

[0493] 실시예 8.7: 2-[5-(2-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0494]

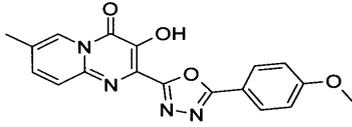
[0495] 실시예 8.1-8.5에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(2-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0496] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 7.44 (dd, *J*=9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.13 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H), 9.71-9.91 (brs, 1H)

[0497] MS (ESI⁺) *m/z* 377 (M+ Na⁺)

[0498] HPLC_{방법 7} 92.2%/15.4 min

[0499] 실시예 8.8: 2-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0500]

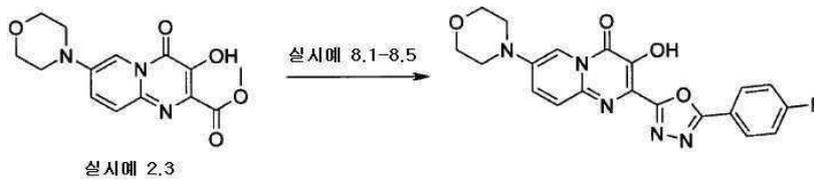
[0501] 실시예 8.1-8.5에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0502] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.07 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J*=9.5 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 8.78 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 9.88-10.10 (brs, 1H)

[0503] MS (ESI⁺) *m/z* 373 (M+ Na⁺)

[0504] HPLC_{방법 7} 92.4%/15.3 min

[0505] 실시예 8.9: 2-[5-(4-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



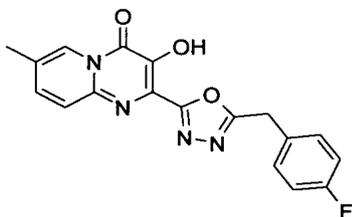
[0506]

[0507] 실시예 2.3의 산물을 출발 재료로 하여, 실시예 8.1-8.5에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다

[0508] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 3.23 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.80 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 7.52 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.8 Hz, 5.1 Hz, 2H), 10.46-10.60 (brs, 1H)

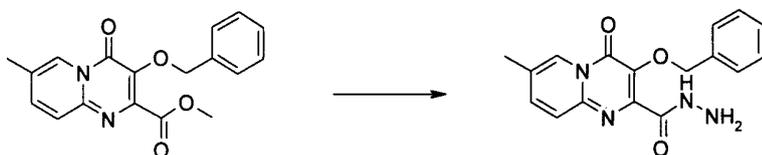
[0509] HPLC_{방법 7} 98.4%/8.5 min

[0510] 실시예 9: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0511]

[0512] 실시예 9.1: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4*H*-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 하이드라지드의 제조



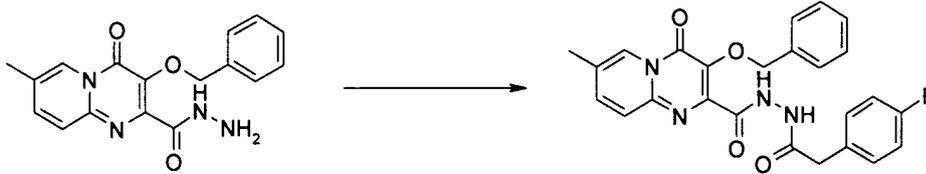
[0513]

[0514] 실시예 8.1의 산물(800 mg, 2.56 mmol)의 메탄올(30 mL) 교반 용액에, 하이드라진(6.0 eq)을 실온에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 4시간 동안 45 °C에서 가열한 다음 진공 하에서 조금 농축(건조 아님)한 다음, 실온으로 냉각하였다. 수득되는 고형물을 여과하고, 물 세정 및 진공 건조하여, 원하는 화합물(650 mg, 수율 78%)을 수득하였다.

[0515] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.42 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (brs, 2H), 9.7 (brs, 1H).

[0516] MS (ESI⁺) m/z 325 (M+1), 347(M+23).

[0517] 실시예 9.2: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 N'-[2-(4-플루오로-페닐)-아세틸]-하이드라지드의 제조

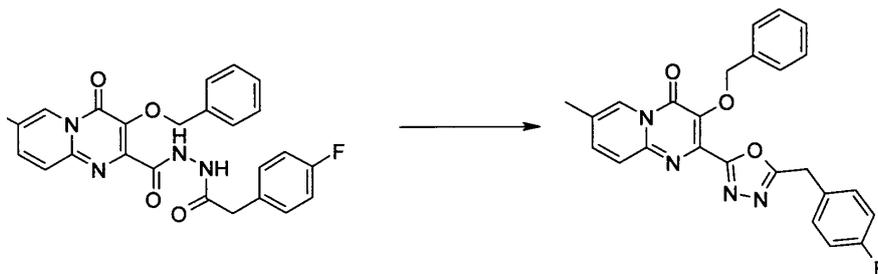


[0518] 실시예 9.1의 산물(160 mg, 0.524 mmol) 및 소듐 카보네이트(106 mg, 1 mmol)를 무수 테트라하이드로퓨란(25 mL)과 혼합한 다음 얼음조에서 냉각하였다. 이 교반 용액에, 4-플루오로페닐아세틸 클로라이드(90 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물로 분별하고, 유기층을 물로 행구고, 건조(Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 짧은 컬럼 크로마토그래피에 의해 원하는 화합물을 수득하였다(210 mg, 수율 86%)

[0520] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.45 (s, 3H) 3.67 (s, 2H), 5.40 (s, 2H) 6.95-7.10 m, 2H, 7.30-7.42 (m, 5H) 7.50-7.60 (m, 3H), 7.64 (d, J=9.4 Hz, 1H) 8.70-8.80 (m, 2H), 10.42 (brs, 1H).

[0521] MS (ESI⁺) m/z 461 (M+1), 483(M+23).

[0522] 실시예 9.3: 3-벤질옥시-2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조

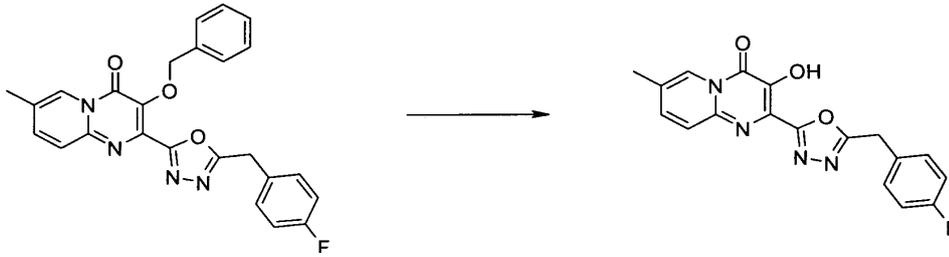


[0523] 실시예 8.4에 기술된 방법을 실시예 9.2에서 수득한 산물에 적용하여 원하는 산물을 수득하였다(70%).

[0525] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.46 (d, J=0.9 Hz, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.1 Hz, 2.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H).

[0526] MS (ESI⁺) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

[0527] 실시예 9.4: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0528]

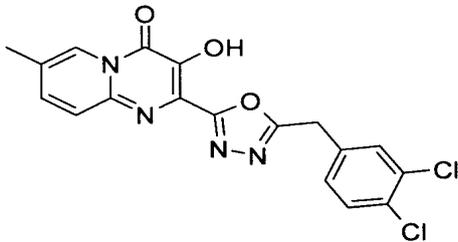
[0529] 실시예 8.5에 기술된 방법을 실시예 9.3에서 수득한 산물에 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다(52%).

[0530] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.42 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.79 (brs, 1H).

[0531] MS (ESI⁻) m/z 351 (M-1)

[0532] HPLC_{방법 7} 97.3%/8.5 min

[0533] 실시예 9.5: 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0534]

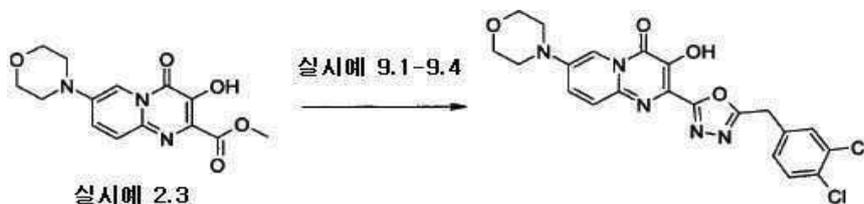
[0535] 실시예 9.1-9.4에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0536] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.26 (1H, overlapped), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.55-9.85 (brs, 1H)

[0537] MS (ESI⁻) m/z 401 (M-1)

[0538] HPLC_{방법 7} 97.6%/18.0 min

[0539] 실시예 9.6: 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



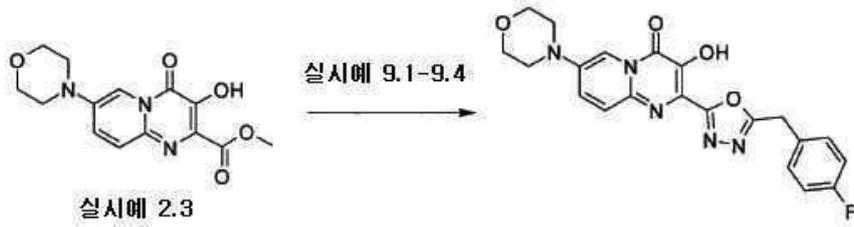
[0540]

[0541] 실시예 2.3에서 제조한 출발물질을 이용하고, 실시예 9.1-9.4에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0542] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.18-3.24 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 7.40 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=9.9, 2.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

[0543] HPLC_{방법 7} 94.1%/17.2 min

[0544] 실시예 9.7: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0545]

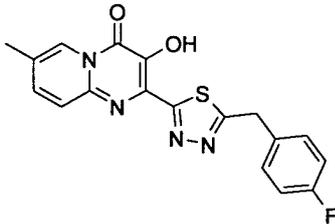
[0546] 실시예 2.3에서 제조한 출발물질을 이용하고, 실시예 9.1-9.4에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0547] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d^6$) δ 3.20 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.79 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.21 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J=8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=9.8, 2.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 10.39 (s, 1H).

[0548] MS (ESI $^-$) m/z 422 (M-1)

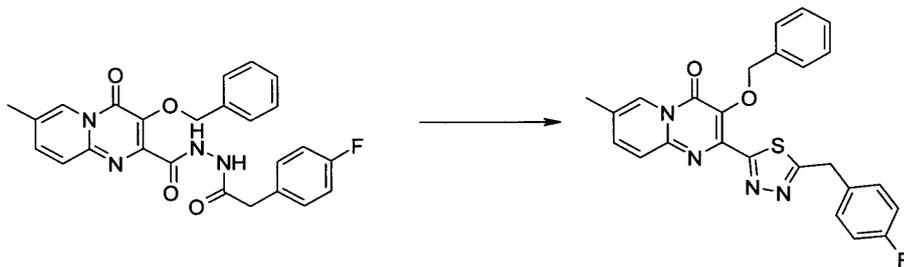
[0549] HPLC_{방법 7} 94.1%/14.7 min

[0550] 실시예 10: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0551]

[0552] 실시예 10.1: 3-벤질옥시-2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0553]

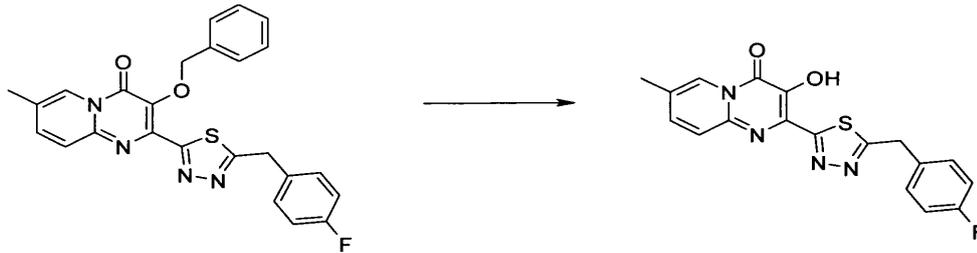
[0554] 실시예 9.2의 산물(80mg, 0.173mmol) 및 로웬선 시약(Lawesson's Reagent)(200mg, 0.5 mmol)을 톨루엔(15 mL)과 혼합하여, 10시간 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/디클로로메탄/디에틸 에테르 2:6:1)를 수행하여, 원하는 화합물을 수득하였다(60mg, 75.3%).

[0555] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO-}d^6$): δ 2.42 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.67 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=9.4\text{Hz}, 1.9$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=1.1$ Hz, 1H).

[0556] MS (ESI $^+$) m/z 459 (M+1), 481 (M+23).

[0557] 실시예 10.2: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-

4-온의 제조



[0558]

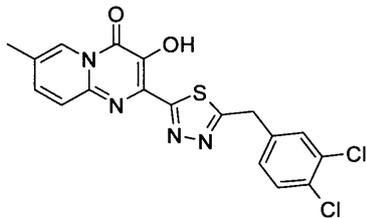
[0559] 실시예 8.5에 기술된 방법을 실시예 10.1에 수득한 산물에 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다(34%)

[0560] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.39 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 8.71-8.77 (m, 1H), 10.80 (brs, 1H).

[0561] MS (ESI^+) m/z 369 (M+1), 391 (M+23).

[0562] HPLC_{방법 7} 96.7%/15.8 min

[0563] 실시예 10.3: 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0564]

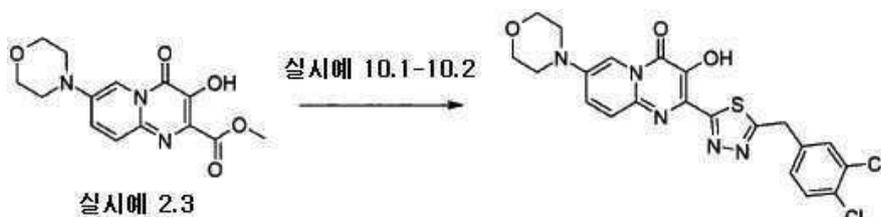
[0565] 실시예 10.1-10.2에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0566] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.16-3.25 (m, 4H), 3.73-3.83 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H)

[0567] MS (ESI^-) m/z 417 ($[\text{Cl}^{35}]^-1$)

[0568] HPLC_{방법 7} 97.8%/19.8 min

[0569] 실시예 10.4: 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0570]

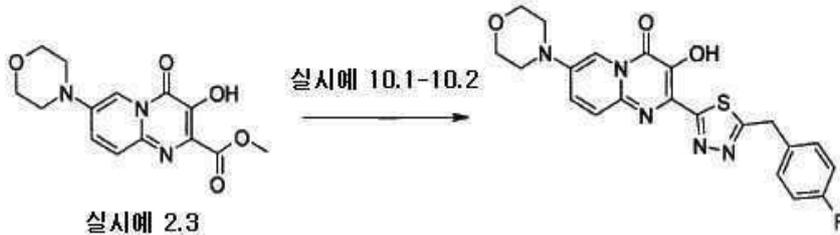
[0571] 실시예 2.3에서 제조한 출발물질을 이용하고, 실시예 10.1-10.2에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0572] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.15-3.25 (m, 4H), 3.70-3.85 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 7.42 (dd, $J=8.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=9.8$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 10.50-11.10 (brs, 1H)

[0573] MS (ESI⁻) *m/z* 488 (M-1)

[0574] HPLC_{방법 7} 97.6%/19.3 min

[0575] 실시예 10.5: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0576]

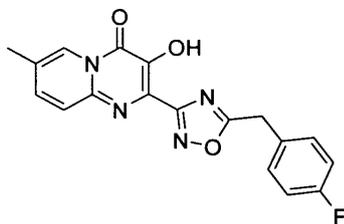
[0577] 실시예 2.3에서 제조한 출발물질을 이용하고, 실시예 9.1-9.4에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0578] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 3.20 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.78 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 4.56 (s, 2H), 7.21 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=8.8 Hz, 5.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=9.9 Hz, 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)

[0579] MS (ESI⁻) *m/z* 438 (M-1)

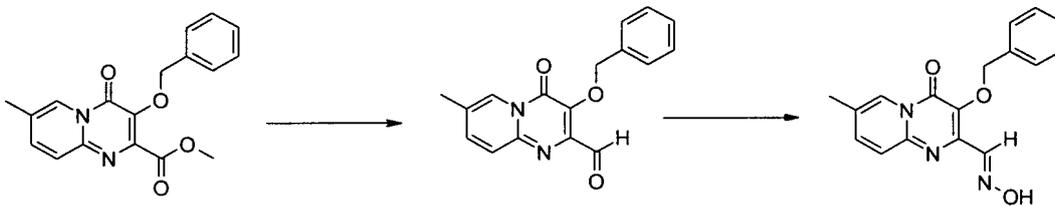
[0580] HPLC_{방법 7} 94.1%/14.2 min

[0581] 실시예 11: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0582]

[0583] 실시예 11.1: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4*H*-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르보알데하이드 옥심의 제조



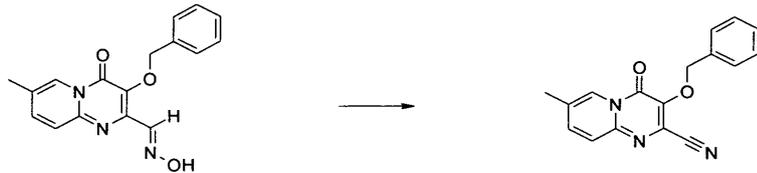
[0584]

[0585] 실시예 8.1의 산물(3.1 g, 10 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 용해하고, -78 °C로 냉각하였다. 이 교반한 용액에, 디-이소부틸알루미늄 하이드라이드(13 mL, 1N 테트라하이드로퓨란)를 점적하였다. 4시간 후, TLC로, 출발 재료가 다 사용되었는지는 확인하고, 반응액을 소듐 설페이트 수용액으로 퀀칭하였다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄(1:1 5 mL) 혼합 용매에 용해하고, 브린으로 세정 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하였다.

[0586] 하이드록실아민 하이드로클로라이드(760 mg, 11 mmol)의 물(120 mL) 용액에, 상기 알데하이드 용액을 첨가한 다음, 소듐 바이카르보네이트(900mg, 10.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고, 생성되는 침전물을 여과에 의해 모아, 물로 헹군 다음 진공 하 건조하여, 원하는 산물을 수득하였다(2.77g, 총 2단계 수율

90%).

[0587] 실시예 11.2: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르보니트릴의 제조

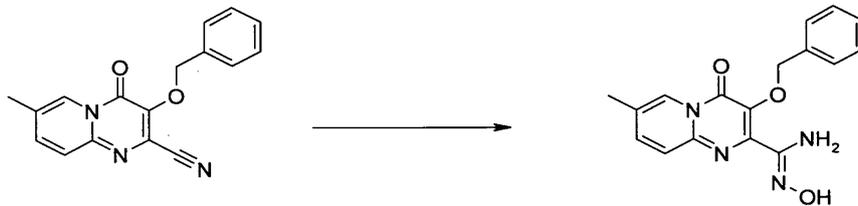


[0588]

[0589] 트리클로로-1,3,5-트리아진(576 mg, 3.15 mmol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF)(1 mL)에 용해하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이 용액에 실시예 11.1의 산물(927mg, 3 mmol)의 DMF(5 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 둔 후, 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 유기상을 분리하여 브린으로 세정한 후, 건조(Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 짧은 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물을 수득하였다(530 mg, 60.7%).

[0590] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.45 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 8.77 (dd, $J=2.7, 1.2$ Hz, 1H).

[0591] 실시예 11.3: 3-벤질옥시-*N*-하이드록시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미딘의 제조

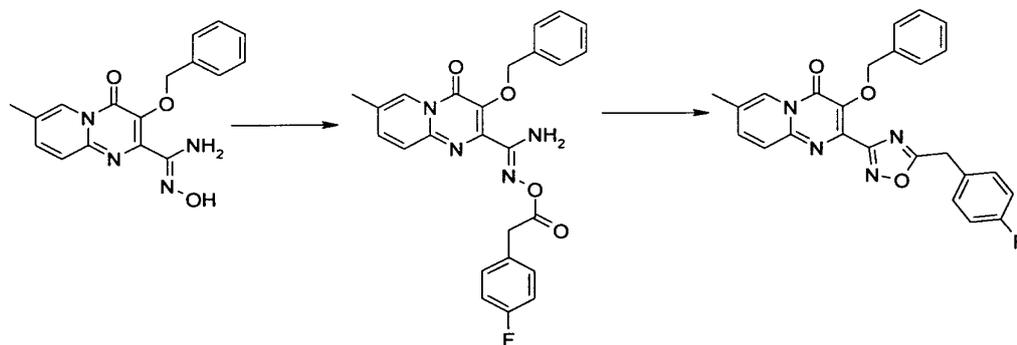


[0592]

[0593] 실시예 11.2의 산물(530 mg, 1.82 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.549 g, 7.9 mmol)를 에탄올(50 mL)과 혼합하였다. 이 교반 용액에 소듐 바이카르보네이트(663 mg, 7.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70 °C로 3시간 가열하였다. 용매를 진공하 제거하고, 잔류물을 혼합 용매(디클로로메탄/에탄올 200 mL:10 mL)에 용해하고, 물로 행군 후, 건조(Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 원하는 화합물을 수득하였다(472 mg, 80%).

[0594] MS (ESI⁺) m/z 325 (M+1), 347 (M+23), 379 (M+55).

[0595] 실시예 11.4: 3-벤질옥시-2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0596]

[0597] 실시예 11.3의 산물(472 mg, 1.46 mmol)을 혼합 용매 디클로로메탄/테트라하이드로퓨란(120 mL: 120 mL)에 교반하면서 용해하였다. 트리에틸아민(155mg, 1.53 mmol)을 첨가한 다음, 4-플루오로페닐 아세틸 클로라이드(263 mg, 1.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고, 진공 농축하였고, 수득되는 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해한 다음, 물로 행구고, 건조(Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 수득되는 고형물은 추가적인 정제 없이 사용하였다.

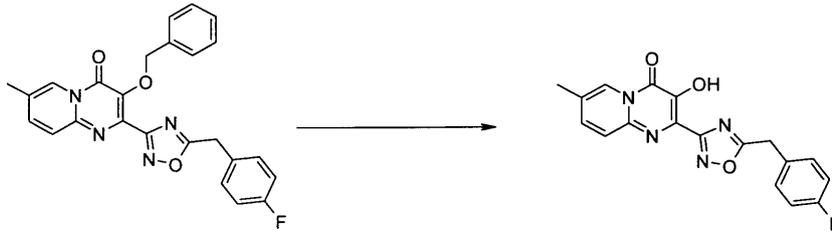
[0598] 상기 고형물(668 mg)을 톨루엔(25 mL)에 현탁하고, 혼합물을 24시간 환류하였다. 용매를 진공 농축하여, 원하

는 화합물을 양으로 측정할 수 있도록 수득하였다.

[0599] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.46 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H?), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=9.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.81-8.85 (m, 1H).

[0600] MS (ESI⁺) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

[0601] 실시예 11.5: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0602]

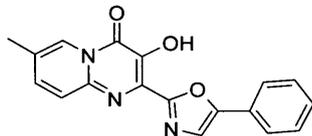
[0603] 실시예 8.5에 기술된 방법을 실시예 11.4에서 수득한 산물에 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다(68%).

[0604] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.41 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.68 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.72-8.90 (brs, 1H).

[0605] MS (ESI⁺) m/z 353 (M+1), 375 (M+23).

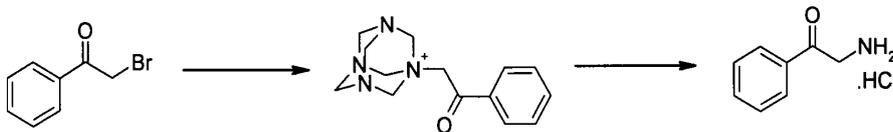
[0606] HPLC방법 7 94.5%/14.4 min

[0607] 실시예 12: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-페닐-옥사졸-2-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0608]

[0609] 실시예 12.1: 2-아미노-1-페닐-에타논의 제조

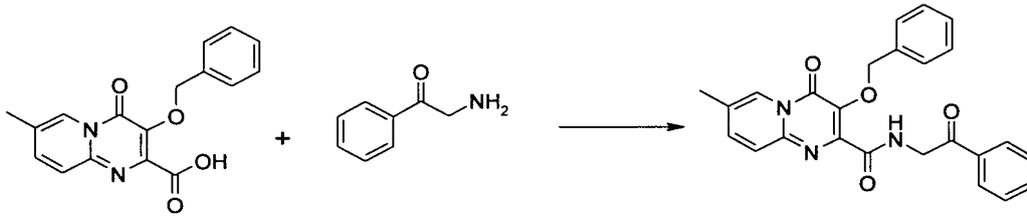


[0610]

[0611] 알파-브로모아세트페논(7.0 g, 0.035 mol), 유르트로핀(5.4 g, 0.0385 mol) 및 소듐 요오드화물(5.8 g, 0.0385 mol)을 에탄올(425 mL)과 혼합하여, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 차가운 에탄올로 세정하고, 수득되는 고형물을 에탄올(100 mL)에 용해한 다음, 6N 염산 수용액(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 환류한 다음 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 농축하였다. 수득되는 잔류물을 디소프로필 에테르/농축 염산(100/1)으로부터 재결정화하여, 원하는 산물을 수득하였다(4.1 g, 69%).

[0612] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.57 (s, 2H), 7.56-7.691(m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.00-8.03(m, 2H), 8.52 (br s, 3H).

[0613] 실시예 12.2: 3-벤질옥시-7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 (2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드의 제조



[0614]

[0615]

실시예 8.2의 산물(324mg, 1mmol)의 테트라하이드로퓨란(15 mL) 교반 용액에, 실온에서, 실시예 12.1의 산물(162mg, 1.2 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (162mg, 1.2 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(191 mg, 1mmol) 및 트리에틸아민(112 mg, 1.1 mmol)을 연속 첨가하였다. 3시간 후, 반응액을 포화 소듐 바이카르보네이트 수용액(5 mL)으로 킁칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 물, 브린으로 세정한 다음, 건조(Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 잔사의 플래시 크로마토그래피에 의해 원하는 산물을 수득하였다(215 mg, 45%).

[0616]

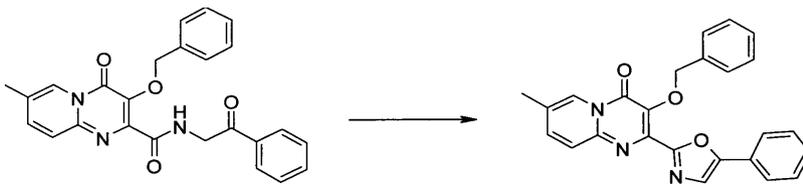
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.45 (s, 3H), 4.93 (d, J=4.5Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.51-7.72 (m, 7H), 8.03 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.65 (s, 1H, NH), 8.79 (s, 1H).

[0617]

MS (ESI⁺) m/z 428 (M+), 450 (M+Na⁺), 482 (M+ MeOH+ Na⁺).

[0618]

실시예 12.3: 3-벤질옥시-7-메틸-2-(5-페닐-옥사졸-2-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0619]

[0620]

실시예 12.2의 산물(170 mg, 0.4 mmol)의 아세트니트릴(5 mL) 교반 용액에, 실온에서 카본 테트라클로라이드(360 mg, 2.4 mg), 트리에틸아민(130 mg, 1.28 mmol) 및 트리페닐포스핀(320 mg, 1.2 mmol)을 연속 첨가하였다. 2시간 후, 포화 소듐 바이카르보네이트 수용액(5 mL)을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물, 브린으로 세정하고, 건조(Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 잔사의 플래시 크로마토그래피에 의해 원하는 화합물을 수득하였다(142 mg, 86%).

[0621]

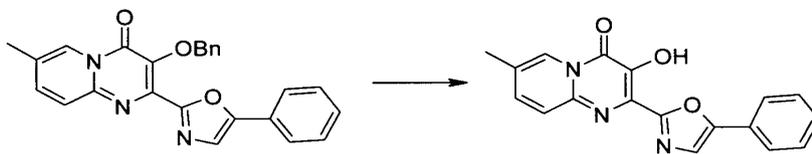
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 6H), 7.54-7.61 (m, 6H), 7.75 (d, 1H), 8.80 (s, 1H).

[0622]

MS (ESI⁻) m/z 380 (M-1); MS (ESI⁺) m/z 410 (M+), 432 (M+Na⁺), 464 (M+ MeOH+ Na⁺), 841 (2M+Na⁺)

[0623]

실시예 12.4: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-페닐-옥사졸-2-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0624]

[0625]

실시예 12.3의 산물(62 mg, 0.5 mmol)과 소듐 요오드화물(440mg, 2.9 mmol)을 아세트니트릴(5 mL)과 혼합하였다. 이 교반 용액에 트리메틸실릴 클로라이드(316 mg, 2.9 mmol)를 점적하였다. 혼합물을 1시간 교반하고, 메탄올(5 mL)을 첨가하여 킁칭한 다음, 물(20 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 브린으로 세정하고, 건조(Na₂SO₄) 및 1 mL로 진공 농축하였다. 헥산(15 mL)을 점적하고, 생성되는 고형물을 여과에 의해 모아, 진공 하 건조하여, 원하는 산물을 수득하였다(38 mg, 79%).

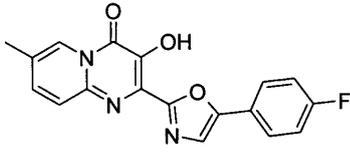
[0626]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 7.40-7.57 (m, 6H), 7.84 (s, 2H), 8.74 (s, 1H).

[0627] MS (ESI⁺) *m/z* 320 (M + 1), 342 (M+Na⁺), 374 (M+ MeOH+ Na⁺), 661 (2M+Na⁺).

[0628] HPLC방법 7 95.0%/15.6 min

[0629] 실시예 12.5: 2-[5-(4-플루오로-페닐)-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0630]

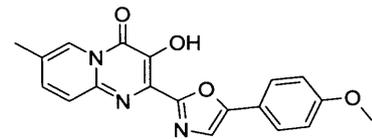
[0631] 실시예 12.1-12.4에 기술된 방법을 적용하여 2-[5-(4-플루오로-페닐)-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 수득하였다.

[0632] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54-7.68 (m, 4H), 8.26 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H)

[0633] MS (ESI⁺) *m/z* 321 (M+1)

[0634] HPLC방법 7 82.8%/15.5 min

[0635] 실시예 12.6: 2-[5-(4-메톡시-페닐)-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0636]

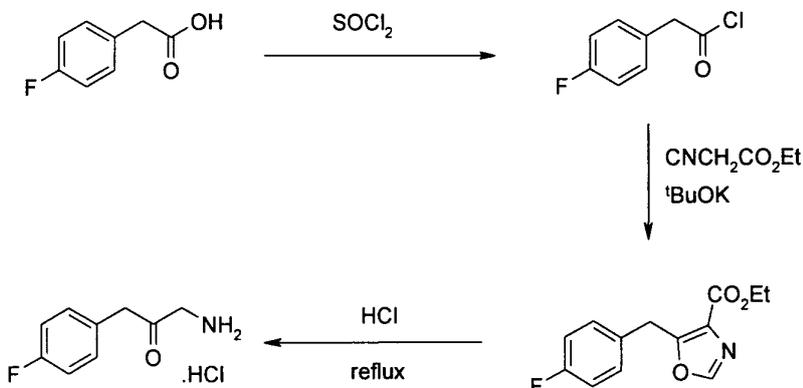
[0637] 실시예 12.1-12.4에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(4-메톡시-페닐)-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0638] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.99 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 10.75-11.35 (brs, 1H)

[0639] MS (ESI⁺) *m/z* 372 (M+ Na⁺)

[0640] HPLC방법 7 94.1%/16.1 min

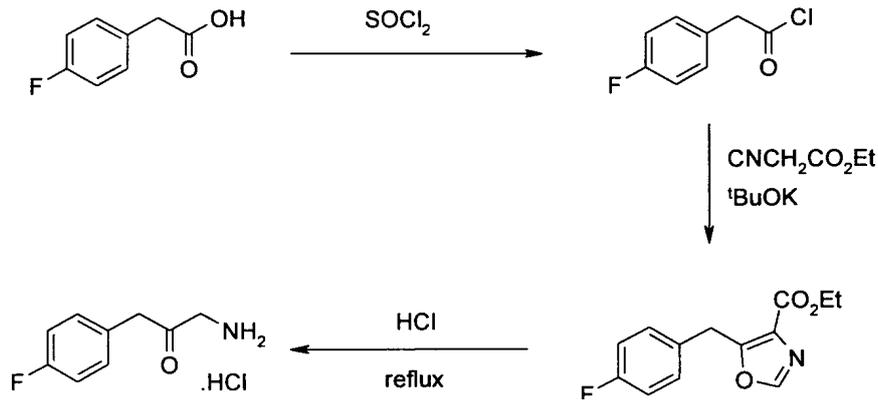
[0641] 실시예 12.7: 1-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로판-2-온 하이드로클로라이드의 제조



[0642]

[0643] *Tetrahedron*. 1994, 50 (21), 6287-6298 and *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32 (7), 2536-2543에 기술된 방법을 적용하여, 1-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로판-2-온 하이드로클로라이드를 제조하였다.

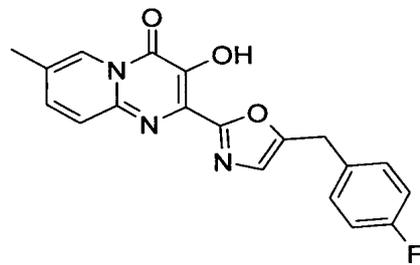
[0644] 실시예 12.8: 1-아미노-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로판-2-온 하이드로클로라이드의 제조



[0645]

[0646] *Tetrahedron*. 1994, 50 (21), 6287-6298 and *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32 (7), 2536-2543에 기술된 방법을 적용하여, 1-아미노-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로판-2-온 하이드로클로라이드를 제조하였다.

[0647] 실시예 12.9: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0648]

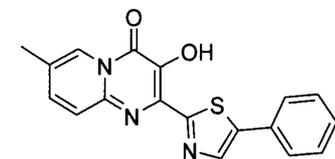
[0649] 실시예 12.7의 물질을 이용하고 실시예 12.2-4의 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-벤질)-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0650] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.81-7.18 (m, 3H), 7.26-7.60 (m, 4H), 8.77 (s, 1H), 10.40-11.80 (brs, 1H)

[0651] MS (ESI $^+$) m/z 352 (M+1)

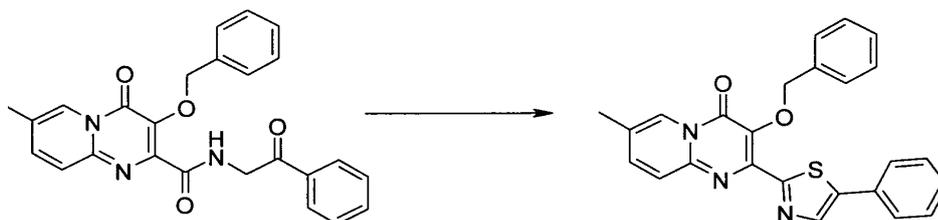
[0652] HPLC_{방법 7} 89.6%/15.5 min

[0653] 실시예 13: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-페닐-티아졸-2-일)-피리도[1,2a]피리미딘-4-온의 제조



[0654]

[0655] 실시예 13.1: 3-벤질옥시-7-메틸-2-(5-페닐-티아졸-2-일)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



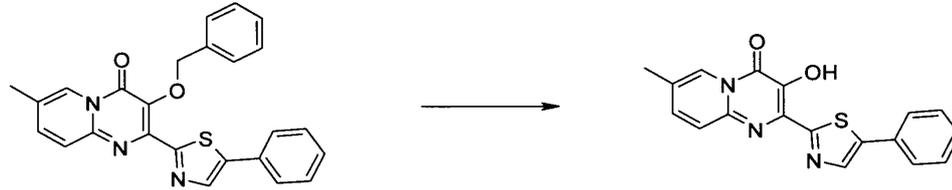
[0656]

[0657] 실시예 12.2의 산물(100mg, 0.23 mmol) 및 로웬슨 시약(120 mg, 0.3mmol)을 톨루엔(10 mL)과 혼합하여 12시간

환류하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 플래시 크로마토그래피하여 원하는 화합물을 수득하였다(27 mg, 수율 27%).

[0658] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.44 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.30-7.70 (m, 11H), 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

[0659] 실시예 13.2: 3-하이드록시-7-메틸-2-(5-페닐-티아졸-2-일)-피리도[1,2a]피리미딘-4-온의 제조



[0660]

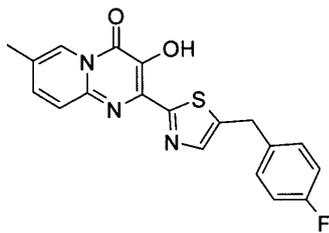
[0661] 실시예 8.5에 기술된 방법을 실시예 13.1에서 수득한 산물에 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다(80%).

[0662] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.39 (s, 3H), 7.32-7.56 (m, 5H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.65 (brs, 1H).

[0663] MS (ESI^+) m/z 336 ($\text{M}+1$)

[0664] HPLC_{방법 7} 98.7%/17.5 min

[0665] 실시예 13.3: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0666]

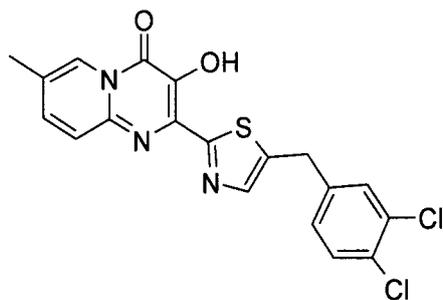
[0667] 실시예 12.7의 물질을 이용하고 실시예 13.1 - 13.2의 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0668] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.35 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 4.31 (s, 2H), 7.18 (t, $J=9.9$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=8.9$ Hz, 5.5 Hz, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 11.31 (s, 1H)

[0669] MS (ESI^+) m/z 390 ($\text{M}+ \text{Na}^+$)

[0670] HPLC_{방법 7} 96.7%/18.5 min

[0671] 실시예 13.4: 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[0672]

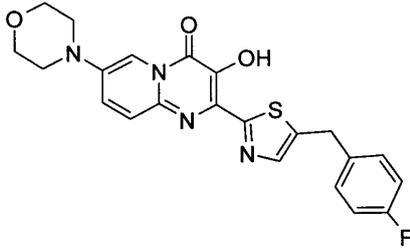
[0673] 실시예 12.8의 물질을 이용하고 실시예 13.1 - 13.2의 방법을 적용하여, 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0674] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 2.36 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.37 (dd, $J=8.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 11.28 (s, 1H)

[0675] MS (ESI^+) m/z 418 ($\text{M}+1$)

[0676] HPLC_{방법 7} 98.8%/19.8 min

[0677] 실시예 13.5: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0678]

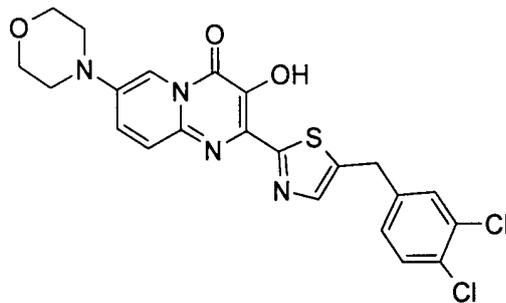
[0679] 실시예 2.3 및 실시예 12.7의 물질을 이용하고 실시예 13.1 - 13.2의 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0680] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 3.14-3.21 (m, 4H), 3.74-3.81 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 7.18 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=8.8$ Hz, 5.5 Hz, 2H), 7.53 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=9.9$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 11.25 (s, 1H)

[0681] MS (ESI^+) m/z 461 ($\text{M}+ \text{Na}^+$)

[0682] HPLC_{방법 7} 86.3%/19.6 min

[0683] 실시예 13.6: 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0684]

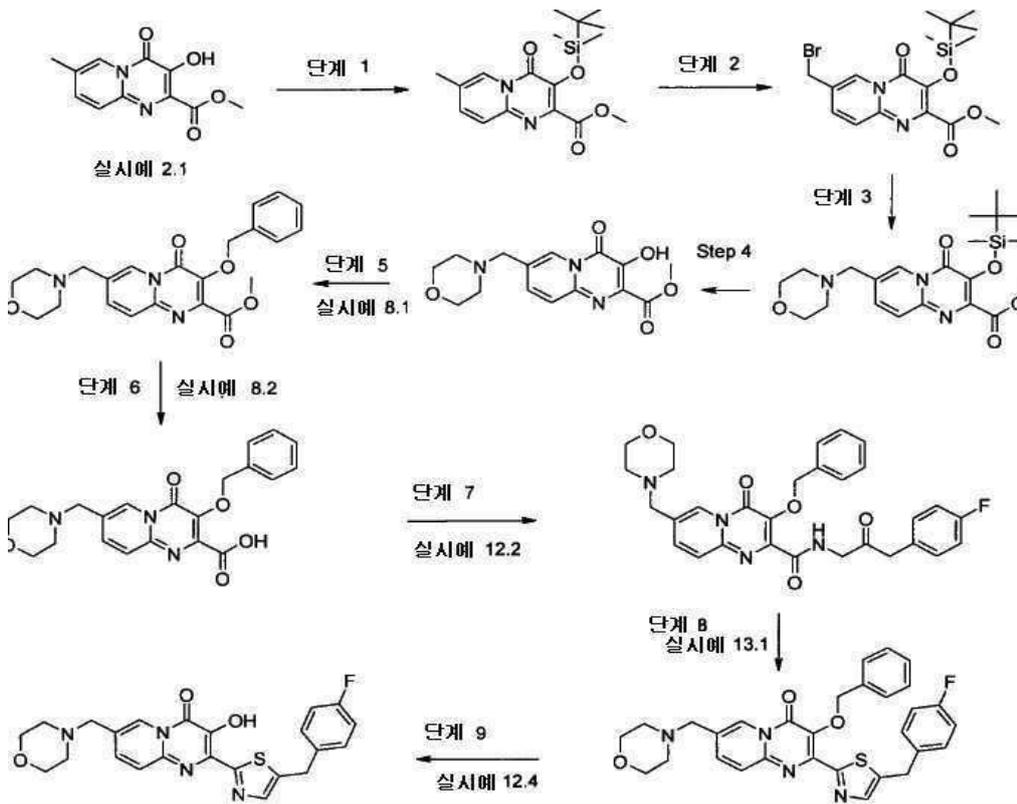
[0685] 실시예 2.3 및 실시예 12.8의 물질을 이용하고 실시예 13.1 - 13.2의 방법을 적용하여, 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0686] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 3.14-3.21 (m, 4H), 3.74-3.82 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 7.36 (dd, $J=8.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.74-7.86 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 11.18-11.28 (brs, 1H)

[0687] MS (ESI^-) m/z 487 ($\text{M}-1$)

[0688] HPLC_{방법 7} 97.1%/19.7 min

[0689] 실시예 13.7: 2-[5-(4-플루오로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일메틸-피리도[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조



[0690]

[0691] **단계 1:**

[0692] 실시예 2.1의 산물(3.66 g, 15.6 mmol), *t*-부틸디메틸실릴 클로라이드(3.52 g) 및 이미다졸(2.66 g)을 디클로로메탄/DMF(30 mL/10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(30 mL)으로 희석하고, 유기상을 물로 행구고, 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 4:1)하여, 원하는 화합물을 수득하였다(5.02 g, 92%).

[0693] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.42 (dd, $J=9.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.68 (bs, 1H).

[0694] **단계 2:**

[0695] 단계 1의 산물(5 g, 14 mmol)의 카본 테트라클로라이드(80 mL) 교반 용액에, *N*-브로모숙신이미드(4.1 g)와 *t*-부틸 페록사이드(0.348 g)을 질소 대기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 환류하고, 실온으로 냉각하였다. 용액을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 물로 세정, 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 8:1)하여, 원하는 화합물을 노란 고형물로서 수득하였다(3.0 g, 48%).

[0696] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.26 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.66 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=9.3, 2.0$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)

[0697] **단계 3:**

[0698] 단계 2의 산물(1.1 g, 2.6 mmol) 및 모르폴린(672 mg, 7.73 mmol)을 디클로로메탄/메탄올(1:1, 20 mL) 혼합 용매에 용해하였다. 용액을 실온에서 4시간 교반한 다음, 일부를 진공 농축하고, 디클로로메탄(40 mL)으로 희석한 다음, 브린으로 세정, 건조, 여과 및 감압 하 증류하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:1)에 의한 정제에 의해 원하는 산물을 수득하였다(1.03 g, 92%).

[0699] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.26 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.43 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.53-3.62 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 7.64 (dd, $J=9.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=9.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J=1.8, 0.6$ Hz, 1H)

[0700] **단계 4:**

[0701] 단계 4의 산물(100 mg, 0.23 mmol)을 빙초산/물/테트라하이드로퓨란(1:1:3, 5 mL)의 교반 혼합 용매에 첨가하

고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가한 다음, 고히 소듐 하이드로젠 카보네이트를 첨가하여, pH ~7로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 2번 추출하고, 모은 유기상을 세정, 건조 및 진공 농축하여, 원하는 화합물을 수득하였다(65 mg, 88%).

[0702] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d^6$): δ 2.42 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.53-3.63 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=9.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.62-8.67 (m, 1H), 10.24 (s, 1H)

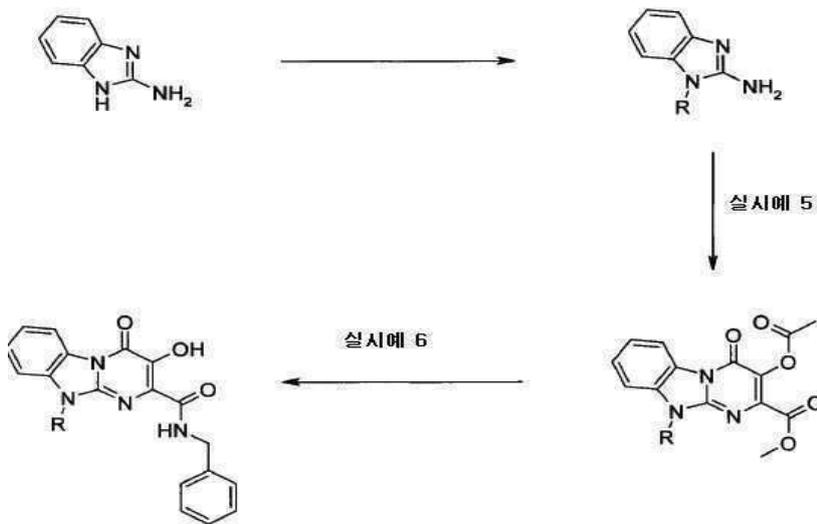
[0703] 단계 5-9:

[0704] 실시예 8.1(용매로 DMF를 이용하여 반응을 70 °C에서 수행하는 것은 제외), 실시예 8.2, 실시예 12.2, 실시예 13.1 및 실시예 12.4에 기술된 방법을 적용하여, 2-[5-(4-플루오로-벤질)-티아졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일메틸-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하였다.

[0705] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d^6$) δ 2.40 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 3.53 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.57 (t, $J=4.7$ Hz, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 4.30 (s, 2H, CH₂-티아졸), 7.17 (t, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (dd, $J=8.9$ Hz, 5.4 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H9), 7.65 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H, H8), 7.95 (s, 1H, CH(티아졸)), 8.66 (m, 1H, H6), 11.33 (s, 1H, OH).

[0706] MS (ESI⁺) m/z 453 (M+ 1)

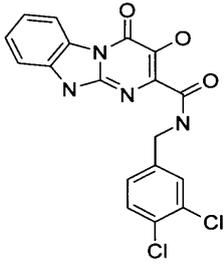
[0707] 실시예 14: 치환된 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 벤질아미드의 제조: 일반 경로



[0708]

[0709] WO 2005/058869에 기술된 방법을 적용하여, 2-아미노벤즈이미다졸을 알킬화하였다. 실시예 5에 기술된 방법을 적용하여 메틸 에스테르를 제조하고, 이를 실시예 6의 방법을 적용하여 아미드 유도체로 변환하였다. 최종 산물은, 재결정하거나 또는 분취용 HPLC(포르메이트 염 수득)에 의해 정제하였다. 하기 실시예들(14.1-14.17)을 상기 방법을 적용하여 제조하였다.

[0710] 실시예 14.1: 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

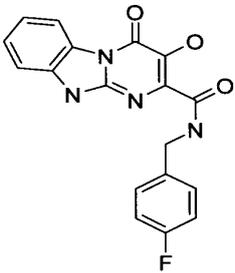


[0711]

[0712] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 9.38 (1H, m, NHCH_2), 8.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 7.72-7.25 (6H, m, Ar-CH), 4.52 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2).

[0713] MS (ESI^-) m/z 403 (M-1)

[0714] 실시예 14.2: 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

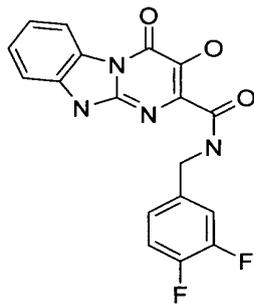


[0715]

[0716] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 9.27 (1H, m, NHCH_2), 8.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 7.50-7.14 (7H, m, Ar-CH), 4.51 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2).

[0717] MS (ESI^+) m/z 353 (M+1).

[0718] 실시예 14.3: 3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디플루오로-벤질아미드의 제조

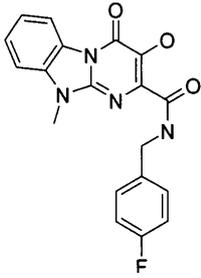


[0719]

[0720] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO): δ 9.31 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2), 8.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 7.51-7.18 (6H, m, Ar-CH), 4.51 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2).

[0721] MS (ESI^-) m/z 370 (M-1).

[0722] 실시예 14.4: 3-하이드록시-10-메틸-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

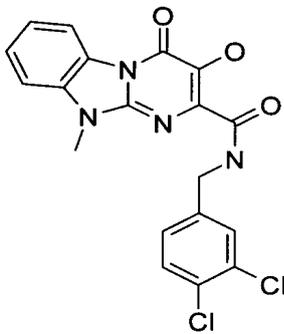


[0723]

[0724] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.89 (OH), 9.61 (1H, t, J = 6.6 Hz, NHCH_2), 8.44 (1H, d, J = 7.8 Hz, Ar-CH), 7.54 (2H, m, Ar-CH), 7.41 (2H, dd, J = 9.0, 5.7 Hz, Ar-CH), 7.35-7.30 (1H, m, Ar-CH), 7.17 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, J = 6.6 Hz, NHCH_2), 3.78 (3H, s, CH_3).

[0725] MS (ESI $^+$) m/z 367 (M+1).

[0726] 실시예 14.5: 3-하이드록시-10-메틸-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

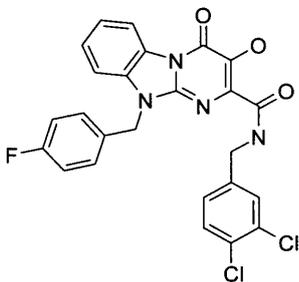


[0727]

[0728] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.71 (OH), 9.61 (1H, t, J = 6.6 Hz, NHCH_2), 8.44 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.63-7.52 (4H, m, Ar-CH), 7.38-7.34 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, J = 6.6 Hz, NHCH_2), 3.79 (3H, s, CH_3).

[0729] MS (ESI $^+$) m/z 417 (M+1).

[0730] 실시예 14.6: 10-(4-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

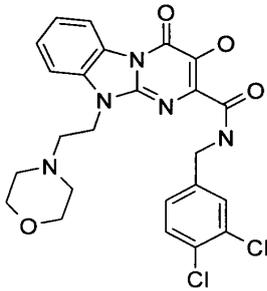


[0731]

[0732] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.8 (1H, s, OH), 9.75 (1H, bs, NH), 8.47 (1H, d, J = 4.8 Hz, Ar-CH), 7.64 (1H, d, J = 5.1 Hz, Ar-CH), 7.63 (1H, s, Ar-CH), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz, Ar-CH), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz, Ar-CH), 7.48 (1H, dd, J = 4.8, 4.5 Hz, Ar-CH), 7.45 (1H, dd, J = 4.8, 4.2 Hz, Ar-CH), 7.38-7.32 (2H, m, Ar-CH), 7.17 (1H, d, J = 5.4 Hz, Ar-CH), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz, Ar-CH), 5.61 (2H, s, Ar- CH_2), 4.57 (2H, d, J = 3.6 Hz, CH_2NH).

[0733] MS (ESI⁺) *m/z* 511 (M+1).

[0734] 실시예 14.7: 3-하이드록시-10-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

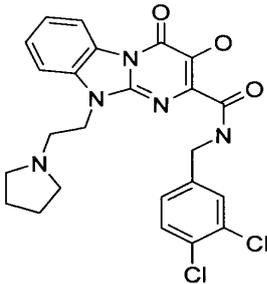


[0735]

[0736] ¹H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.77 (1H, s, OH), 9.60 (1H, t, J = 6.4 Hz, NH), 8.46 (1H, d, J = 8.4 Hz, Ar-CH), 7.67-7.51 (4H, m, Ar-CH), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 4.53 (2H, d, J = 6.4 Hz, NHCH₂), 4.49 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂NH), 3.30 (4H, m, CH₂OCH₂), 2.69 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂N), 2.94-2.43 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0737] MS (ESI⁺) *m/z* 516 (M)⁺.

[0738] 실시예 14.8: 3-하이드록시-4-옥소-10-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

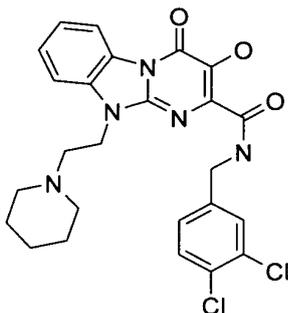


[0739]

[0740] ¹H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 8.09 (1H, s, NH), 7.70-7.65 (3H, m, Ar-CH), 7.37-7.29 (4H, m, Ar-CH), 5.30 (0.7H, s, Tautomer B NCH₂), 4.62 (1.3H, d, J = 6.3 Hz, Tautomer A NCH₂), 4.31 (2H, t, J = 6.9 Hz, NCH₂CH₂N), 2.98-2.92 (2H, m, NCH₂CH₂N), 2.65 (2H, m, CH₂NCH₂), 2.59 (2H, m, CH₂NCH₂), 1.82-1.77 (4H, m, NCH₂CH-₂-CH₂).

[0741] MS (ESI⁺) *m/z* 500 (M)⁺.

[0742] 실시예 14.9: 3-하이드록시-4-옥소-10-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

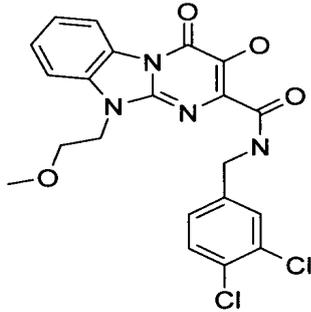


[0743]

[0744] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.58 (1H, bs, OH), 8.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-CH), 8.12 (1H, bs, NH), 7.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, Ar-CH), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-CH), 7.35-7.30 (2H, m, Ar-CH), 7.23 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, Ar-CH), 4.62 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2NH), 4.31 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.72 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.46 (4H, t, $J = 5.4$ Hz, CH_2NCH_2), 1.62-1.41 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

[0745] MS (ESI $^+$) m/z 514 및 516 (M) $^+$.

[0746] 실시예 14.10: 3-하이드록시-10-(2-메톡시-에틸)-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

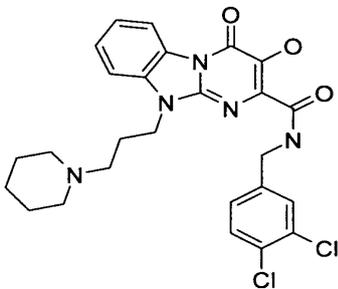


[0747]

[0748] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.78 (1H, s, OH), 9.66 (1H, bs, NH), 8.45 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 7.65-7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.53 (1H, m, Ar-CH), 7.37-7.30 (2H, m, Ar-CH), 4.55 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, CH_2NH), 4.52 (2H, t, $J = 5.4$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.72 (2H, t, $J = 5.4$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.27 (3H, s, OCH_3).

[0749] MS (ESI $^+$) m/z 461 and 463 (M+1).

[0750] 실시예 14.11: 3-하이드록시-4-옥소-10-(3-피페리딘-1-일-프로필)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

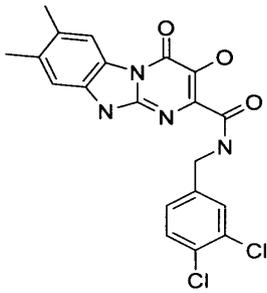


[0751]

[0752] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.70 (1H, bs, OH), 9.39 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2), 8.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-CH), 7.65-7.51 (4H, m, Ar-CH), 7.37-7.24 (2H, m, Ar-CH), 4.42 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2N), 4.31 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2), 2.25 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2N), 1.99-1.92 (6H, m, CH_2NCH_2 and $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.17-1.11 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

[0753] MS (ESI $^+$) m/z 528 및 530 (M+1).

[0754] 실시예 14.12: 3-하이드록시-7,8-디메틸-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2- α]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

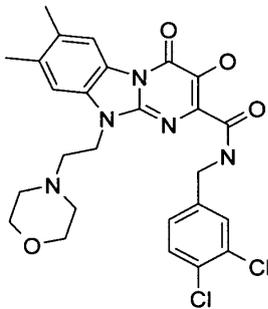


[0755]

[0756] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 9.30 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, NH), 8.22 (1H, s, Ar-CH), 7.60 (2H, m, Ar-CH), 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 7.21 (1H, s, Ar-CH), 4.51 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_2NH), 2.34 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$).

[0757] MS (ESI $^+$) m/z 431 (M) $^+$.

[0758] 실시예 14.13: 3-하이드록시-7,8-디메틸-10-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

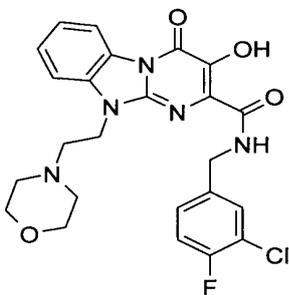


[0759]

[0760] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 11.70 (1H, s, OH), 9.53 (1H, bs, NH), 8.25 (1H, s, Ar-CH), 7.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, Ar-CH), 7.44 (1H, s, Ar-CH), 7.33 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, Ar-CH), 4.53 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2), 4.44 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.31 (4H, m, CH_2OCH_2), 2.68 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.43 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.35 (3H, s, CH_3).

[0761] MS (ESI $^+$) m/z 544 및 546 (M+1).

[0762] 실시예 14.14: 3-하이드록시-10-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3-클로로-4-플루오로-벤질아미드의 제조

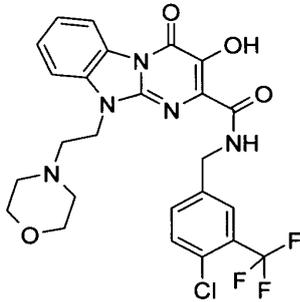


[0763]

[0764] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (4H, bdd, $J=4.5$ Hz, $2 \times \text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 2.79 (2H, t, $J=6.3, 7.2$ Hz, $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$), 3.59 (4H, bdd, $J=4.2$ Hz, $2 \times \text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 4.31 (t, $J=6.6$ Hz, $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$), 4.61 (2H, dd, $J=6.0$ Hz, $\text{-NHCH}_2\text{-}$), 7.15 (1H, t, $J=8.4, 8.7$ Hz, ArCH), 7.25 (1H, dd, $J=2.4, 4.5$ Hz ArCH), 7.32 (2H, m, ArCH), 7.42 (1H, dd, $J=2.4, 6.9$ Hz ArCH), 7.50 (2H, dt, $J=1.5, 7.8$ Hz, ArCH), 8.00 (1H, s, NH), 8.72 (1H, s, NH), 8.68 (1H, d, $J=8.1$ Hz, ArCH), 11.62 (1H, s, OH).

[0765] MS (ESI⁺) *m/z* 500 (M[C³⁵]+1)

[0766] 실시예 14.15: 3-하이드록시-10-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 4-클로로-3-트리플루오로메틸-벤질아미드의 제조

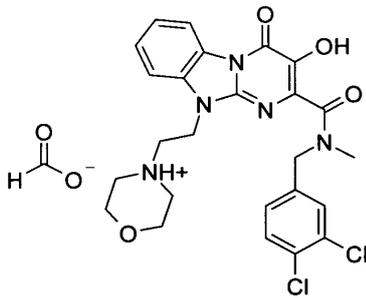


[0767]

[0768] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (4H, *bdd*, *J*=4.5 Hz, 2x-NCH₂CH₂O-), 2.77 (2H, *t*, *J*=6.6 Hz, -NCH₂CH₂NAr-), 3.59 (4H, *bdd*, *J*=4.5 Hz, 2x-NCH₂CH₂O-), 4.31 (*t*, *J*=6.6 Hz, -NCH₂CH₂NAr-), 4.68 (2H, *dd*, *J*=6.0 Hz, -NHCH₂-), 7.30 (2H, *m*, ArCH), 7.47 (2H, *dt*, *J*=0.9, 8.0 Hz, ArCH), 7.50 (2H, *bdd*, *J*=0.9, ArCH), 7.68 (1H, *bs*, ArCH), 8.07 (1H, *d*, *J*=7.8 Hz, ArCH), 11.55 (1H, *s*, OH).

[0769] MS (ESI⁺) *m/z* 550 (M[C³⁵]+1)

[0770] 실시예 14.16: 3-하이드록시-10-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 (3,4-디클로로-벤질)-메틸-아미드; 포르메이트 염의 제조

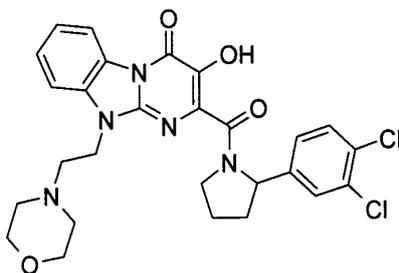


[0771]

[0772] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (4H, *bdd*, *J*=4.5 Hz, 2x-NCH₂CH₂O-), 2.79 (2H, *t*, *J*=6.3, 7.2 Hz, -NCH₂CH₂NAr-), 3.59 (4H, *bdd*, *J*=4.2 Hz, 2x-NCH₂CH₂O-), 4.31 (*t*, *J*=6.6 Hz, -NCH₂CH₂NAr-), 4.61 (2H, *dd*, *J*=6.0 Hz, -NHCH₂-), 7.15 (1H, *t*, *J*=8.4, 8.7 Hz, ArCH), 7.25 (1H, *dd*, *J*=2.4, 4.5 Hz ArCH), 7.32 (2H, *m*, ArCH), 7.42 (1H, *dd*, *J*=2.4, 6.9 Hz ArCH), 7.50 (2H, *dt*, *J*=1.5, 7.8 Hz, ArCH), 8.00 (1H, *s*, NH), 8.72 (1H, *s*, NH), 8.68 (1H, *d*, *J*=8.1 Hz, ArCH), 11.62 (1H, *s*, OH).

[0773] MS (ESI⁺) *m/z* 530 (M[C³⁵]+1-염)

[0774] 실시예 14.17: 2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-1-카르보닐]-3-하이드록시-10-(2-모르폴린-4-일-에틸)-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-4-온의 제조

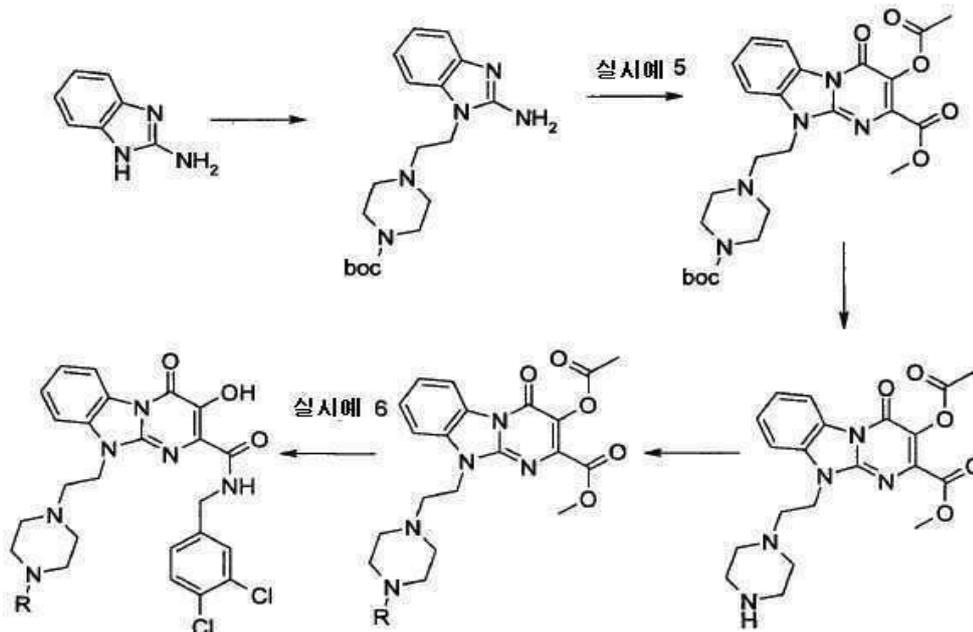


[0775]

[0776] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (4H, *bdd*, $J=4.5$ Hz, $2x\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 2.79 (2H, *t*, $J=6.3, 7.2$ Hz, $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$), 3.59 (4H, *bdd*, $J=4.2$ Hz, $2x\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 4.31 (*t*, $J=6.6$ Hz, $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$), 4.61 (2H, *dd*, $J=6.0$ Hz, $\text{-NHCH}_2\text{-}$), 7.15 (1H, *t*, $J=8.4, 8.7$ Hz, ArCH), 7.25 (1H, *dd*, $J=2.4, 4.5$ Hz ArCH), 7.32 (2H, *m*, ArCH), 7.42 (1H, *dd*, $J=2.4, 6.9$ Hz ArCH), 7.50 (2H, *dt*, $J=1.5, 7.8$ Hz, ArCH), 8.00 (1H, *s*, NH), 8.72 (1H, *s*, NH), 8.68 (1H, *d*, $J=8.1$ Hz, ArCH), 11.62 (1H, *s*, OH)

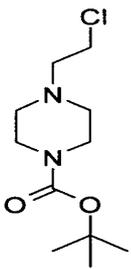
[0777] MS (ESI^+) m/z 556 ($[\text{M}[\text{Cl}]^{35}]^+$ +1)

[0778] 실시예 15: 3-하이드록시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 벤질아미드의 제조: 일반적인 방법



[0779]

[0780] 실시예 15.1.1: 4-(2-클로로-에틸)-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르의 제조



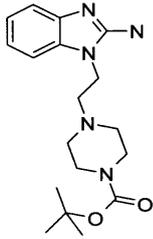
[0781]

[0782] 4-(2-클로로-에틸)-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르를 WO 2002/44141에 기술된 특허 방법에 따라 제조하였다.

[0783] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.45 (2H, *t*, $J = 6.9$ Hz, NCH_2), 3.40 (4H, *t*, $J = 4.8$ Hz, CH_2NCH_2), 2.52 (2H, *t*, $J = 6.9$ Hz, CH_2Cl), 2.42 (4H, *t*, $J = 4.8$ Hz, CH_2NCH_2), 1.49 (9H, *s*, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$).

[0784] MS (ESI^+) m/z 249 ($\text{M}+1$).

[0785] 실시예 15.1.2: 4-[2-(2-아미노-벤조이미다조1-1-일)-에틸]-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르의 제조



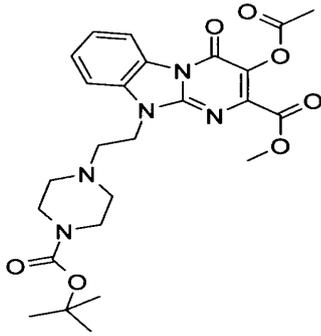
[0786]

[0787] 4-[2-(2-아미노-벤조이미다조1-1-일)-에틸]-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르를 WO2005/058869에 기술된 방법을 제조하였다.

[0788] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.43 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar-CH), 7.17-7.06 (3H, m, Ar-CH), 5.78 (2H, s, NH_2), 3.64 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.56 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.43 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.46 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$).

[0789] MS (ESI^+) m/z 346 ($\text{M}+1$).

[0790] 실시예 15.2: 3-아세톡시-10-[2-(4-*tert*-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



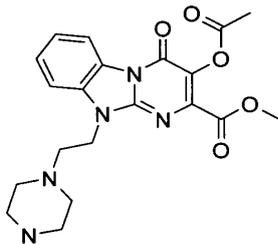
[0791]

[0792] 3-아세톡시-10-[2-(4-*tert*-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르를 실시예 5에 기술된 방법을 적용하여 제조하였다.

[0793] ^1H NMR (300MHz, D_6 DMSO): δ 8.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-CH), 7.58 (1H, m, Ar-CH), 7.42 (2H, m, Ar-CH), 4.29 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.96 (3H, s, OCH_3), 3.55 (4H, t, $J = 5.4$ Hz, CH_2NCH_2), 2.88 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.70 (4H, t, $J = 5.4$ Hz, CH_2NCH_2), 2.20 (3H, s, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 1.47 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$).

[0794] MS (ESI^+) m/z 514 ($\text{M}+1$).

[0795] 실시예 15.3: 3-아세톡시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0796]

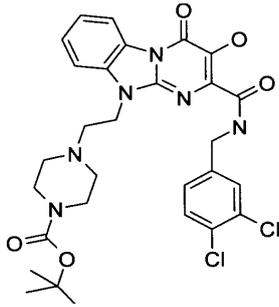
[0797] 3-아세톡시-10-[2-(4-*tert*-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르(33 mg, 0.064 mmol)를 트리플루오로아세트산(0.20 mL)으로 처리하여,

실온에서 한시간 교반하였다. 이후, 혼합물을 농축하고, 조산물은 원하는 산물(27 mg, 100%)로 수득하였다.

[0798] ^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 8.76 (1H, bs, NH), 8.47 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.65 (1H, dd, J = 8.1, 7.8 Hz, Ar-CH), 7.47 (1H, dd, J = 8.1, 7.8 Hz, Ar-CH), 4.57 (2H, t, J = 5.4 Hz, NCH₂CH₂N), 3.88 (3H, s, OCH₃), 3.27-3.07 (10H, m, 2 x NCH₂CH₂N and 8 x NHCH₂CH₂NCH₂CH₂), 2.31 (3H, s, [C=O]CH₃).

[0799] MS (ESI⁺) m/z 414 (M+1).

[0800] 실시예 15.4: 4-{2-[2-(3,4-디클로로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-10-일]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르의 제조



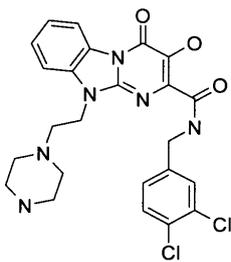
[0801]

[0802] 실시예 6에서 적용한 방법으로, 실시예 15.2의 산물을 4-{2-[2-(3,4-디클로로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-10-일]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르로 변환하였다.

[0803] ^1H NMR (300MHz, D₆ DMSO): δ 8.68 (1H, d, J = 7.5 Hz, Ar-CH), 8.02 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHCH₂), 7.49-7.14 (6H, m, Ar-CH), 4.63 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH₂), 4.31 (2H, t, J = 6.9 Hz, NCH₂CH₂N), 3.34 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.79 (2H, t, J = 6.9 Hz, NCH₂CH₂N), 2.45 (4H, m, CH₂NCH₂), 1.47 (9H, s, C[CH₃]₃).

[0804] MS (ESI⁺) m/z 615 및 617 (M+1).

[0805] 실시예 15.5: 3-하이드록시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



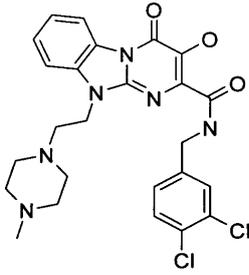
[0806]

[0807] 실시예 6에서 적용한 방법으로, 실시예 15.3의 화합물을 3-하이드록시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 제조하였다.

[0808] ^1H NMR (300MHz, D₆ DMSO): δ 9.65 (1H, t, J = 6.6 Hz, NHCH₂), 8.46 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.68-7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.58-7.50 (1H, m, Ar-CH), 7.38-7.31 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, J = 6.6 Hz, NHCH₂), 4.47 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂N), 3.16 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂N), 2.41 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0809] MS (ESI⁺) m/z 515 및 517 (M+1).

[0810] 실시예 15.6: 3-하이드록시-10-[2-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미



[0822]

[0823]

3-아세톡시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르(실시예 15.3)(97 mg, 0.235 mmol)을 메탄올(1 mL)에 용해하고, 여기에 소듐 시아노보로하이드라이드(21 mg, 0.63 mmol)와 소듐 아세테이트(30 mg, 0.38 mmol) 첨가한 후, 포름알데하이드(38 μ l, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 실온에서 2시간 교반한 후, 용매를 증발시키고, 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여 잔사를 3-하이드록시-10-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드로 변환하였다.

[0824]

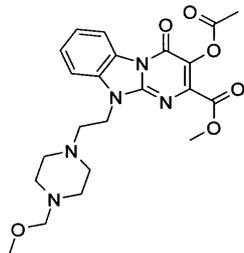
^1H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 9.58 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHCH₂), 8.46 (1H, d, J = 7.2 Hz, Ar-CH), 7.66-7.53 (4H, m, Ar-CH), 7.36-7.31 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH₂), 4.47 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂N), 2.67 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂N), 2.54-2.26 (8H, m, CH₂NCH₂CH₂NCH₂), 1.99 (3H, s, CH₃).

[0825]

MS (ESI⁺) m/z 527 (M)⁺.

[0826]

실시예 15.9.1: 3-아세톡시-10-[2-(4-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0827]

[0828]

3-아세톡시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르(실시예 15.3)(97 mg, 0.235 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해하고, 여기에 디이소프로필에틸아민(95 μ l, 0.52 mmol)을 첨가한 다음 메톡시메틸 클로라이드(20 μ l, 0.258 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 실온에서 24시간 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(98: 1.5: 0.5 디클로로메탄: 메탄올: 암모니아 수용액)로 정제하여, 원하는 산물을 수득하였다(30 mg, 28%).

[0829]

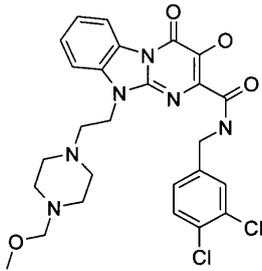
^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 8.68 (1H, d, J = 8.4 Hz Ar-CH), 7.54 (1H, dd, J = 8.1, 7.8 Hz, Ar-CH), 7.41-7.35 (2H, m, Ar-CH), 4.42 (2H, t, J = 6.3 Hz, NCH₂CH₂N), 3.99 (3H, s, OCH₃), 3.60 (2H, s, CH₂OCH₃), 3.52-3.45 (2H, m, CH₂N), 3.31 (2H, m, CH₂N), 2.83 (2H, t, J = 6.3 Hz, NCH₂CH₂N), 2.55-2.46 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.09 (3H, s, OCH₃), 2.06 (3H, s, O=CCH₃).

[0830]

MS (ESI⁺) m/z 458 (M+1).

[0831]

실시예 15.9.2: 3-하이드록시-10-[2-(4-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0832]

[0833]

실시예 15.9.1의 산물을 실시예 6에 적용한 방법을 이용하여 3-하이드록시-10-[2-(4-메톡시메틸-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드로 변환하였다.

[0834]

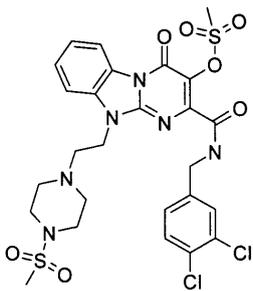
¹H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 8.70 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.90 (1H, m, NH), 7.52-7.19 (6H, m, Ar-CH), 4.63 (2H, d, J = 6.0 Hz, CH₂NH), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz, NCH₂CH₂N), 3.85 (2H, s, CH₂OCH₃), 3.65 (2H, m, CH₂N), 3.50 (2H, m, CH₂N), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz, NCH₂CH₂N), 2.51 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.04 (3H, s, OCH₃-).

[0835]

MS (ESI⁺) *m/z* 557 and 559 (M+1).

[0836]

실시예 15.10: 메탄설폰산 2-(3,4-디클로로-벤질카르바모일)-10-[2-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-4-옥소-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일 에스테르의 제조



[0837]

[0838]

3-하이드록시-4-옥소-10-(2-피페라진-1-일-에틸)-4,10-디하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산, 3,4-디클로로-벤질아미드(실시예 15.5) (75 mg, 0.146 mmol) 및 트리에틸아민(60 μl, 0.31 mmol)을 디클로로메탄(1 mL)에 용해하고, 여기에 메실 클로라이드(18 μl, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 실온에서 15 분 교반한 후, 용매를 진공 농축하고, 잔사는 컬럼 크로마토그래피(95: 4.5: 0.5 디클로로메탄: 메탄올: 암모니아 수용액)로 정제하여, 원하는 산물을 수득하였다(65 mg, 76%).

[0839]

¹H NMR (300MHz, D6 DMSO): δ 8.48 (1H, t, J = 6.6 Hz, NHCH₂), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.62 (4H, m, Ar-CH), 7.35 (2H, m, Ar-CH), 4.57 (2H, m, CH₂N), 4.49 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCH₂CH₂N), 4.16 (2H, d, J = 6.6 Hz, NHCH₂), 2.88 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.78 (2H, m, NCH₂CH₂N), 2.55 (2H, m, CH₂N), 2.06 (6H, s, 2 x S-CH₃).

[0840]

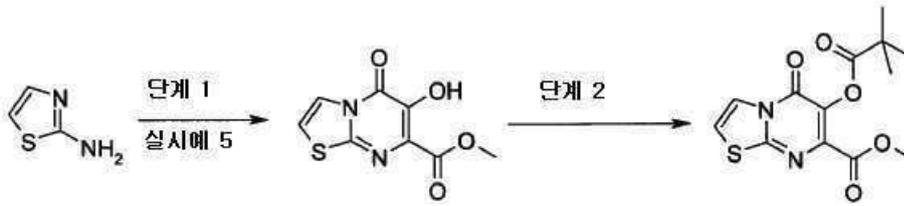
MS (ESI⁺) *m/z* 671 및 673 (M+1).

[0841]

실시예 16: 치환된 6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

[0842]

실시예 16.1: 6-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0843]

[0844] 단계 1:

[0845] 실시예 5에 기술된 방법을 2-아미노티아졸에 적용하여 원하는 에스테르 화합물을 수득하였다.

[0846] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 3.86 (s, 3H), 7.55 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 10.21 (s, 1H)

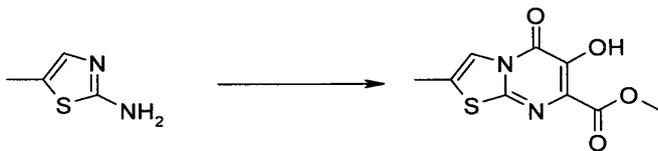
[0847] 단계 2:

[0848] 상기 에스테르 화합물(620 mg, 2.7 mmol) 및 트리에틸아민(2.21 g, 21 mmol)을 디클로로메탄(30 mL)에 용해하였다. 이 용액에 피발로일 클로라이드(362 mg, 3.0 mmol)를 실온에서 점적하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 1시간 교반한 다음 진공 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:1)하여, 원하는 산물을 수득하였다(610 mg, 83%).

[0849] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 1.30 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 7.73 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=4.8 Hz, 1H)

[0850] MS (ESI⁺) *m/z* 333 (M+ Na⁺)

[0851] 실시예 16.2: 6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-5*H*-티아졸로[3,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



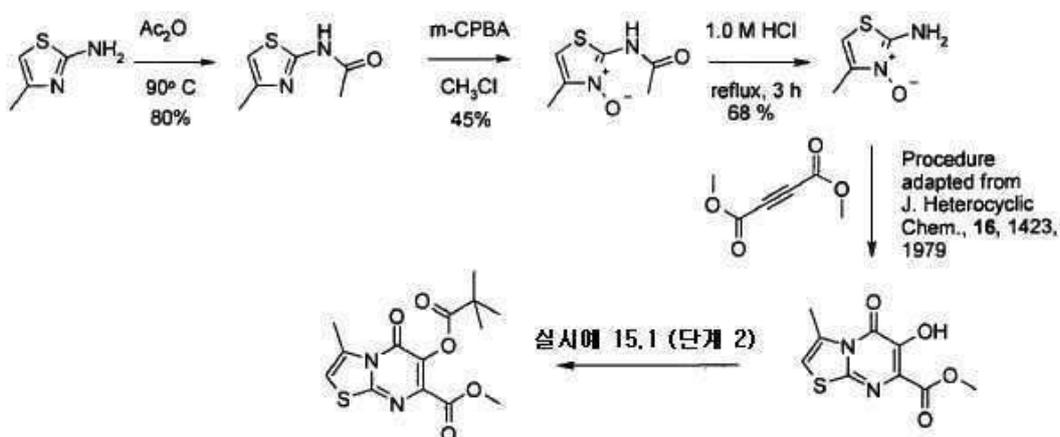
[0852]

[0853] 실시예 5에 기술된 방법을 2-아미노-5-메틸티아졸에 적용하여 원하는 에스테르 화합물을 제조하였다.

[0854] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 2.41 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.81 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 10.21 (s, 1H).

[0855] MS (ESI⁺) *m/z* 263 (M+ Na⁺)

[0856] 실시예 16.3: 6-하이드록시-3-메틸-5-옥소-5*H*-티아졸로[3,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



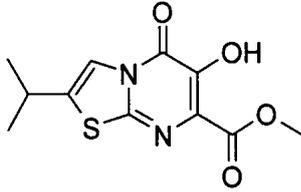
[0857]

[0858] 90 °C에서 아세트 무수화물 처리에 의해 2-아미노-4-메틸티아졸을 *N*-아세테이트로 수율 80%로 변환하였다. 이를 *m*CPBA를 이용하여 수율 45%로 산화한 다음, 가수분해하여 2-아미노-4-메틸티아졸의 *N*-산화물을 수득하고, 이를 *J. Heterocyclic Chem.*, 1979, 16에 기술된 조건에 투입하여, 조산물 에스테르를 수득하였다. 이를 실시

예 16.1(단계 2)에 기술된 방법으로 아실화하여, 원하는 산물을 수득하였다.

[0859] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 2.82 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.55 (s, 1H)

[0860] 실시예 16.4: 6-하이드록시-2-이소프로필-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[0861]

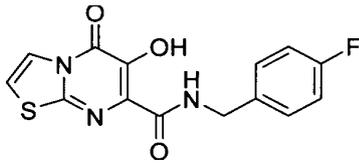
[0862] 실시예 5에 기술된 방법을 2-아미노-5-이소프로필티아졸에 적용하여, 원하는 에스테르 화합물을 수득하였다.

[0863] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.29 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.75 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).

[0864] MS (ESI $^-$) m/z 267 (M-1)

[0865] 실시예 17: 치환된 6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 벤질아미드의 제조

[0866] 실시예 17.1: 6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



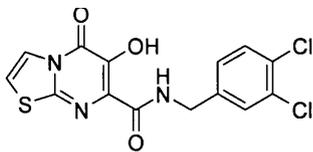
[0867]

[0868] 실시예 16.1의 산물을 출발 물질로 하고 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드를 수득하였다.

[0869] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 12.35 (1H, s, OH), 9.74 (1H, t, $J=6.3$ Hz, CH_2NH), 7.97 (1H, d, $J=5.1$ Hz, Ar-CH), 7.52 (1H, d, $J=5.1$ Hz, Ar-CH), 7.38 (2H, dd, $J=7.8, 8.0$ Hz, Ar-CH), 7.58 (2H, dd, $J=7.8, 8.0$ Hz, Ar-CH), 4.45 (2H, d, $J=6.3$ Hz, CH_2NH).

[0870] MS (ESI $^-$) m/z 318 (M-H).

[0871] 실시예 17.2: 6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0872]

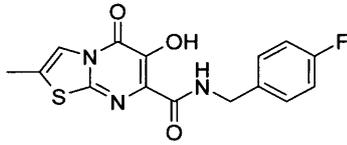
[0873] 실시예 16.1의 산물을 출발 물질로 하고 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 수득하였다.

[0874] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 12.22 (1H, s, OH), 9.79 (1H, t, $J=5.7$ Hz, CH_2NH), 7.97 (1H, d, $J=5.4$ Hz, Ar-CH), 7.60 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 7.60 (1H, s, Ar-CH), 7.52 (1H, d, $J=5.4$ Hz, Ar-CH), 7.34 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 4.47 (2H, d, $J=5.7$ Hz, CH_2NH).

[0875] MS (ESI $^-$) m/z 368 ($[\text{C}^{35}]$ -1)

[0876] HPLC_{방법 7} 99.1%/15.4 min

[0877] 실시예 17.3: 6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[0878]

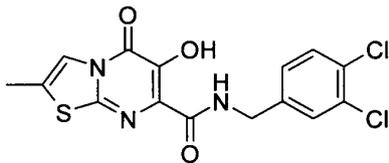
[0879] 실시예 16.2의 산물을 출발 물질로 하고 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드를 수득하였다.

[0880] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 2.38 (3H, s, -CHC(S)CH₃), 4.42 (2H, d, *J*=5.7 Hz, -NH-CH₂-), 7.13 (2H, m, ArH), 7.37 (2H, m, ArH), 7.79 (1H, s, -CHC(S)CH₃), 9.72 (1H, t, *J*=6.3 Hz, -NHCH₂-).

[0881] MS (ESI⁻) *m/z* 332 (M[Cl³⁵]-1).

[0882] HPLC_{방법 7} 98.4%/10.6 min

[0883] 실시예 17.4: 6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0884]

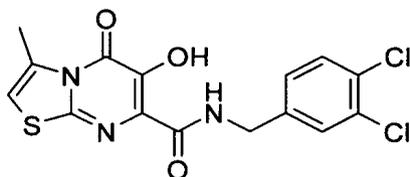
[0885] 실시예 16.2의 산물을 출발 물질로 하고 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 수득하였다.

[0886] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 12.21 (1H, s, OH), 9.76 (1H, t, *J*=6.3 Hz, CH₂NH), 7.81 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (2H, d, *J*=7.8 Hz, Ar-CH), 7.33 (1H, d, *J*=7.8 Hz, Ar-CH), 4.46 (2H, d, *J*=6.3 Hz, CH₂NH), 2.40 (3H, s, CH₃).

[0887] MS (ESI⁻) *m/z* 382 (M[Cl³⁵]-1).

[0888] HPLC_{방법 7} 99.1%/14.6 min

[0889] 실시예 17.5: 6-하이드록시-3-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0890]

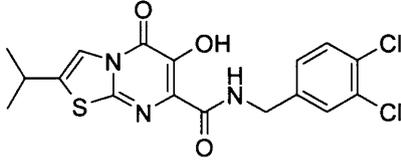
[0891] 실시예 16.3의 산물을 출발 물질로 하고 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-3-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 수득하였다.

[0892] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.80 (3H, s, -(CH)C(N)CH₃), 4.57 (2H, d, *J*=6.6 Hz, -NH-CH₂-), 6.37 (1H, s, -(CH₃)C=CH-S-), 7.18 (1H, m, ArH), 7.43 (2H, m, ArH), 7.95 (1H, m, -NHCH₂-).

[0893] MS (ESI⁻) *m/z* 332 (M[Cl³⁵]-1).

[0894] HPLC_{방법 7} 99.6%/10.6 min

[0895] 실시예 17.6: 6-하이드록시-2-이소프로필-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[0896]

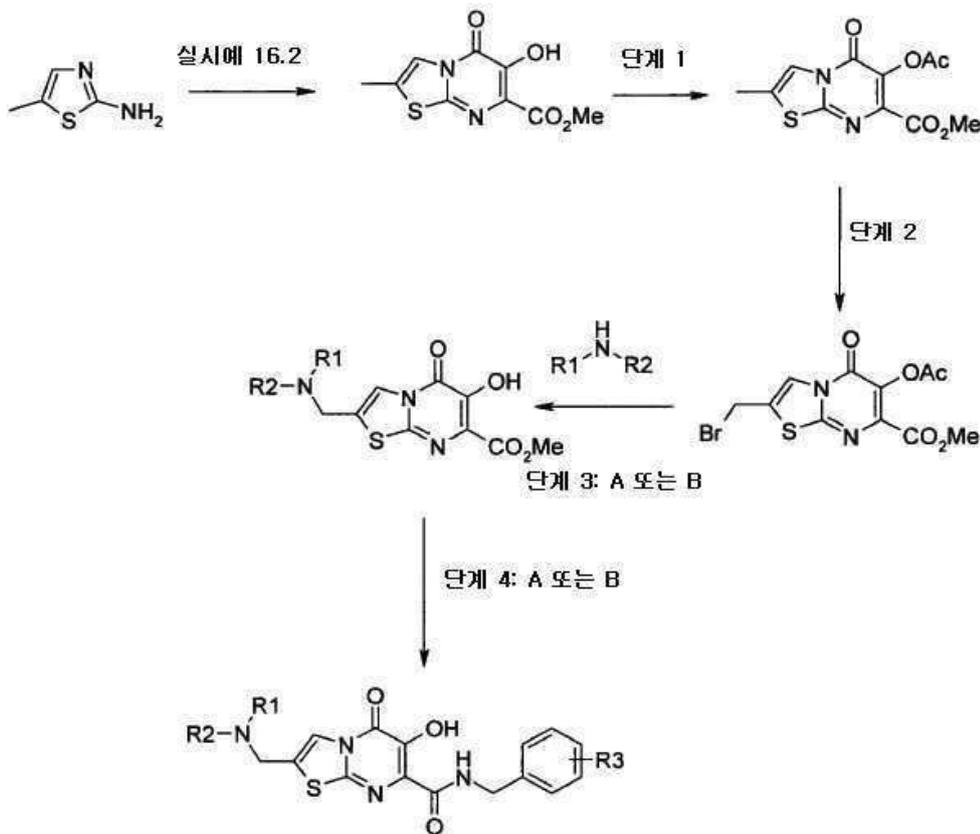
[0897] 실시예 16.4의 산물을 출발 물질로 하고 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-2-이소프로필-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 수득하였다.

[0898] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 1.27 (6H, *d*, 2x(CH₃)₂CH-), 3.15 (1H, *m*, CH₃)₂CH-), 4.44 (2H, *d*, *J*=6.6 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.31 (1H, *dd*, *J*=1.8, 8.1 Hz, ArH), 7.58 (2H, *m*, ArH), 7.74 (1H, *d*, *J*=1.2 Hz, ArH), 9.78 (1H, *t*, *J*=6.0 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 12.22 (1H, *s*, OH).

[0899] MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M[Cl³⁵]+Na).

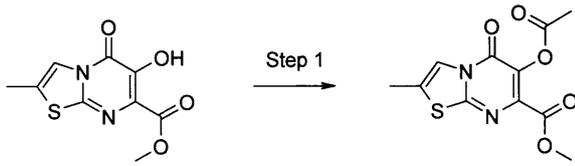
[0900] HPLC_{방법 7} 99.0%/15.2 min

[0901] 실시예 17.7: 치환된 2-아미노메틸-6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 벤질아미드의 제조 - 일반적인 방법



[0902]

[0903] 단계 1



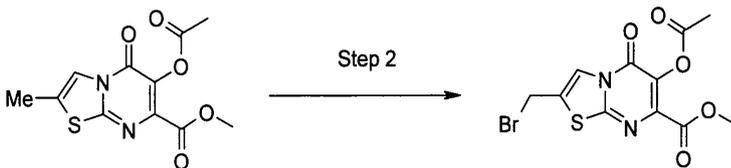
[0904]

[0905] *실시에 16.2의 산물(660 mg, 2.75 mmol)의 디클로로메탄 (50 mL) 교반 용액을 냉각하였다(얼음/수조). *N,N*-디메틸아미노피리딘(500 mg, 4.13 mmol)을 첨가하고, 10분 후 아세틸 클로라이드(320 mg, 4.13 mmol)를 점적하였다. 혼합물을 실온으로 가온하여 6시간 교반하였다. TLC로 출발 물질 에스테르가 소비된 것으로 나타나면, 혼합물을 염산 수용액(4.0 M), 브린으로 2번 행구고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공 농축하여, 원하는 화합물을 노란색 고형물로 수득하였다(70 mg, 90%).

[0906] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.70 (s, 1H)

[0907] MS (ESI⁺) m/z 305 (M+23)

[0908] 단계 2



[0909]

[0910] 단계 1의 중간체(6 g, 21 mmol), *N*-브로모숙신이미드(3.02 g) 및 *t*-부틸 페록사이드(1.03 g)를 카본 테트라클로라이드(400 mL) 중에서 조합하여, 환류 가열하였다. 1시간 후, *N*-브로모숙신이미드(1.14 g)를 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 4시간 환류한 다음 실온으로 냉각하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄에 용해 후, 용액을 물로 행구고, 건조 및 증발 건조시켜, 조산물을 수득하였다. 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화에 의한 추가적인 정제로, 원하는 화합물을 백색 고형물(3.0 g, 39%)로 수득하였다.

[0911] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.02 (d, $J=0.9$ Hz, 2H), 8.33 (t, $J=0.8$ Hz, 1H).

[0912] MS (ESI⁺) m/z 383 (M [Br^{79}]+23), 385 (M [Br^{81}]+23)

[0913] 단계 3: A

[0914] 단계 2의 산물(0.33 mmol)과 아민(1 mmol)의 디클로로메탄(6 mL) 용액을 실온에서 20시간 교반하였다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 메탄올로 행군 다음, 이를 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0915] 단계 3: B

[0916] 단계 3: A의 산물(0.83mmol)의 디클로로메탄(20mL) 교반 용액에, 아민(2.49 mmol)을 실온에서 점적하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 두었다. 혼합물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하고, 염산 수용액(1.0 M, 20 mL)으로 추출하였다. 수산화 나트륨 수용액(1.0 M)을 이용하여 수상의 pH를 10으로 조정한 다음, 디클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 진공 농축하였다. 산물은 재결정화나 또는 분취용 HPLC로 더 정제하였다.

[0917] 단계 4: A

[0918] 실시에 6에 기술된 방법을 적용하였다. 산물은 재결정화나 또는 분취용 HPLC로 더 정제하였다.

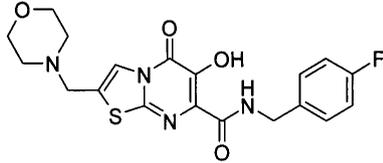
[0919] 단계 4: B

[0920] 단계 3: B의 산물(0.14 mmol)의 디클로로메탄(20 mL) 교반 용액에, 1.3 당량의 벤질아민을 첨가하였다. 혼합물

을 24시간 환류하고, 진공 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄(20 mL)에 용해하여, 수산화나트륨 수용액(1.0 M, 10 mL)으로 세정한 다음, 유기층에 염산 수용액(1.0 M, 15 mL)을 첨가하였다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 물과 헥산으로 순차 세정하였다. 고형물은 진공 건조하여, 원하는 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[0921] 실시예 17.7.1: 6-하이드록시-2-모르폴린-4-일메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

[0922] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



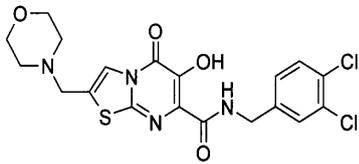
[0923] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 2.43 (4H, bs, N-CH₂-CH₂-O), 3.56 (4H, bs, N-CH₂-CH₂-O), 4.43 (2H, d, $J=6.3$ Hz, -NH-CH₂-), 7.14 (2H, m, ArH), 7.36 (2H, m, ArH), 7.96 (1H, s, S-C=CH-N-), 9.74 (1H, bs, O=C-NH-CH₂).

[0925] MS (ESI⁻) m/z 419 (M[Cl³⁵]-1)

[0926] HPLC_{방법 7} 96.7%/12.2 min

[0927] 실시예 17.7.2: 6-하이드록시-2-모르폴린-4-일메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0928] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



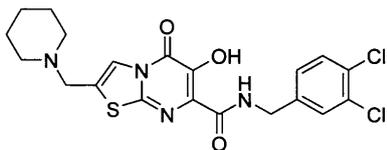
[0929] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 2.49 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 3.61 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 4.49 (2H, d, $J=6.3$ Hz, -NH-CH₂-), 7.36 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, ArH), 7.62 (2H, m, ArH), 8.03 (1H, s, S-C=CH-N-), 9.82 (1H, bt, O=C-NH-CH₂), 12.25 (1H, s, OH).

[0931] MS (ESI⁻) m/z 467 (M[Cl³⁵]-1)

[0932] HPLC_{방법 7} 99.1%/13.9 min

[0933] 실시예 17.7.3: 6-하이드록시-5-옥소-2-피페리딘-1-일메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0934] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0935] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 11.84 (1H, s, OH), 8.03 (1H, m, NHCH₂), 7.77 (1H, s, Ar-CH), 7.45 (2H, m, Ar-CH), 7.18 (1H, d, $J=8.7$ Hz, Ar-CH), 4.58 (2H, d, $J=6.3$ Hz, NHCH₂), 3.56 (2H, s, NCH₂[C]), 2.45 (4H,

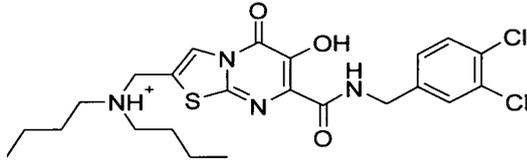
m, CH₂NCH₂), 1.59-1.45 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂).

[0937] MS (ESI⁻) *m/z* 465 (M[Cl³⁵]-1)

[0938] HPLC_{방법 7} 97.7%/10.3 min

[0939] 실시예 17.7.4: 디부틸-[7-(3,4-디클로로-벤질카르바모일)-6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-2-일메틸]-암모늄; 클로라이드의 제조

[0940] 단계 3: B 및 단계 4: B를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0941]

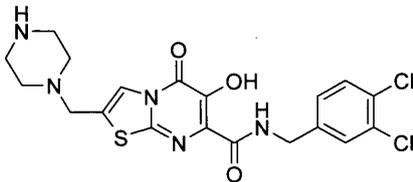
[0942] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 12.25 (1H, s, OH), 10.79 (1H, bs, N⁺HCl), 9.80 (1H, t, *J*=6.0 Hz, NHCH₂), 8.30 (1H, s, Ar-CH), 7.57 (1H, d, *J*=6.6 Hz, Ar-CH), 4.56 (2H, bs, NCH₂[C]), 4.45 (2H, d, *J*=6.0 Hz, CH₂NH), 3.01 (4H, m, 2 x NCH₂CH₂), 1.66 (4H, m, 2 x NCH₂CH₂CH₂), 1.31 (4H, m, 2 x NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (6H, t, *J*=7.2 Hz, 2 x NCH₂CH₂CH₂CH₃).

[0943] MS (ESI⁻) *m/z* 509 (M[Cl³⁵]-1)

[0944] HPLC_{방법 7} 98.5%/11.5 min

[0945] 실시예 17.7.5: 6-하이드록시-5-옥소-2-피페라진-1-일메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0946] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0947]

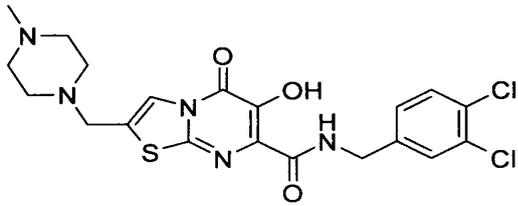
[0948] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 10.94 (1H, s, OH), 7.85 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 7.55 (1H, s, Ar-CH), 7.30 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 4.47 (2H, d, *J*=6.0 Hz, CH₂NH), 4.32 (2H, s, NCH₂[C]), 2.89 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.50 (4H, m, CH₂NCH₂).

[0949] MS (ESI⁻) *m/z* 466 (M[Cl³⁵]-1)

[0950] HPLC_{방법 7} 96.3%/9.97 min

[0951] 실시예 17.7.6: 6-하이드록시-2-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0952] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0953]

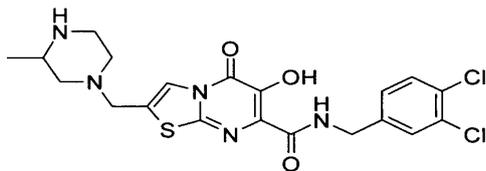
[0954] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.17 (3H, -N-CH₃), 2.33 (4H, bs, N-CH₂-CH₂-O), 2.46 (4H, bs, N-CH₂-CH₂-O), 4.44 (2H, d, $J=6.3$ Hz, -NH-CH₂-), 7.30 (1H, dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, ArH), 7.57 (2H, m, ArH), 7.94 (1H, s, S-C=CH-N-), 9.87 (1H, bt, O=C-NH-CH₂).

[0955] MS (ESI⁺) m/z 482 (M[Cl³⁵]+1)

[0956] HPLC_{방법 7} 95.9%/10.3 min

[0957] 실시예 17.7.7: 6-하이드록시-2-(3-메틸-피페라진-1-일메틸)-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0958] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0959]

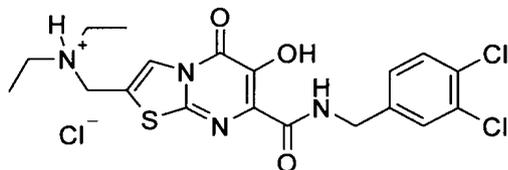
[0960] ^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 7.82 (1H, s, Ar-CH), 7.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 7.54 (1H, s, Ar-CH), 7.29 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 4.56 (2H, d, $J=5.7$ Hz, CH₂NH), 3.69 (2H, s, CH₂N), 3.67-2.83 (5H, m, NCH[CH₃]CH₂NCH₂), 2.14 (1H, t, $J=6.3$ Hz, CH₂N), 1.86 (1H, t, $J=6.3$ Hz, CH₂N), 1.02 (3H, d, $J=6.3$ Hz, CH₃CH).

[0961] MS (ESI⁻) m/z 480 (M[Cl³⁵]-1)

[0962] HPLC_{방법 7} 81.4%/10.1 min

[0963] 실시예 17.7.8: 2-디에틸아미노메틸-6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드 하이드로클로라이드의 제조

[0964] 단계 3: B 및 단계 4: B를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



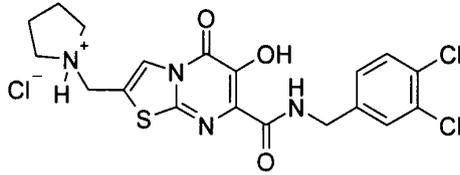
[0965]

[0966] ^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 12.25 (1H, s, OH), 11.09 (1H, bs, NH⁺Et₂), 9.81 (1H, t, $J=6.3$ Hz, NHCH₂), 8.32 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 7.56 (1H, s, Ar-CH), 7.32 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 4.54 (2H, s, CH₂NH⁺), 4.46 (2H, d, $J=6.3$ Hz, NHCH₂), 3.06 (4H, m, 2 x CH₂CH₃), 1.26 (6H, m, 2 x CH₂CH₃).

[0967] MS (ESI⁻) *m/z* 453 (M[Cl³⁵]⁻)-1

[0968] HPLC_{방법 7} 98.5%/10.2 min

[0969] 실시예 17.7.9: 6-하이드록시-5-옥소-2-피롤리딘-1-일메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0970]

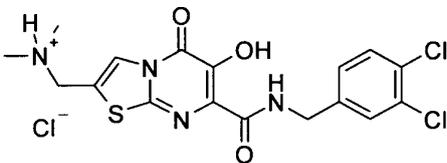
[0971] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.26 (1H, s, OH), 11.01 (1H, bs, NH⁺), 9.80 (1H, t, *J*=6.3 Hz, CH₂NH), 8.26 (1H, s, Ar-CH), 7.58 (1H, d, *J*=8.2 Hz, Ar-CH), 7.57 (1H, s, Ar-CH), 7.31 (1H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-CH), 4.57 (2H, bs, CH₂NH⁺), 4.45 (2H, d, *J*=6.3 Hz, CH₂NH), 3.47 (2H, m, CH₂N), 3.10 (2H, m, CH₂N), 2.04-1.85 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂).

[0972] MS (ESI⁻) *m/z* 451 (M[Cl³⁵]⁻)-1

[0973] HPLC_{방법 7} 99.4%/10.1 min

[0974] 실시예 17.7.10: 2-디메틸아미노메틸-6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드 하이드로클로라이드의 제조

[0975] 단계 3: B 및 단계 4: B를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0976]

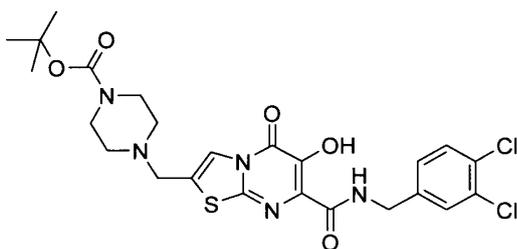
[0977] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.26 (1H, s, OH), 11.18 (1H, bs, NH⁺), 9.81 (1H, t, *J*=6.3 Hz, CH₂NH), 8.25 (1H, s, Ar-CH), 7.60 (1H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-CH), 7.58 (1H, s, Ar-CH), 7.33 (1H, d, *J*=8.1 Hz, Ar-CH), 4.51 (2H, bs, CH₂NH⁺), 4.48 (2H, d, *J*=6.3 Hz, CH₂NH), 2.75 (6H, s, 2 x CH₃).

[0978] MS (ESI⁻) *m/z* 427 (M[Cl³⁵]⁻)-1

[0979] HPLC_{방법 7} 98.0%/9.9 min

[0980] 실시예 17.7.11: 4-[7-(3,4-디클로로-벤질카르바모일)-6-하이드록시-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-2-일메틸]-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르의 제조

[0981] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0982]

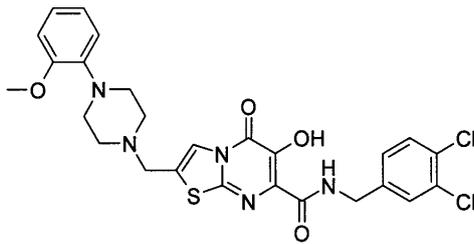
[0983] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 12.24 (1H, s, OH), 9.80 (1H, m, CH_2NH), 8.00 (1H, s, Ar-CH), 7.61 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-CH), 7.59 (1H, s, Ar-CH), 7.33 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-CH), 4.46 (2H, d, $J=6.0$ Hz, CH_2NH), 3.71 (2H, s, CH_2N), 3.33 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.41 (4H, m, CH_2NCH_2), 1.40 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$).

[0984] MS (ESI $^-$) m/z 566 ($[\text{C}1^{35}]$ -1)

[0985] HPLC_{방법 7} 98.3%/11.4 min

[0986] 실시예 17.7.12: 6-하이드록시-2-[4-(2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일메틸]-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0987] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0988]

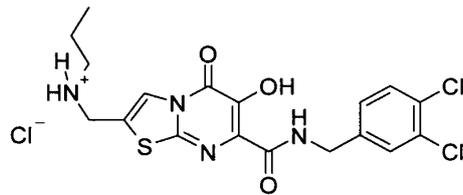
[0989] (300 MHz, D6-DMSO) δ 2.61 (4H, bs, $2x\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{N-CH}_2\text{-}$), 2.96 (4H, bs, $2x\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{N-CH}_2\text{-}$), 3.60 (2H, s, $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{N-CH}_2\text{-}$), 3.75 (3H, s, -OCH_3), 4.45 (2H, dd, $J=6.6$ Hz, $\text{-(O=C)NHCH}_2\text{-}$), 6.90 (4H, m, ArH), 7.26 (1H, dd, $J=1.5, 9.1$ Hz, ArH), 7.53 (3H, m, ArH), 12.1 (1H, bs, OH).

[0990] MS (ESI $^-$) m/z 572 ($[\text{C}1^{35}]$ -1)

[0991] HPLC_{방법 7} 97.0%/11.2 min

[0992] 실시예 17.7.13: 6-하이드록시-5-옥소-2-프로필아미노메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드 하이드로클로라이드의 제조

[0993] 단계 3: B 및 단계 4: B를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[0994]

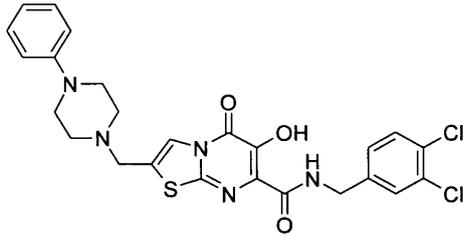
[0995] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$), 1.65 (2H, q, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$), 2.87 (2H, t, $J=7.2$ Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$), 4.37 (2H, s, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2\text{-}$), 4.47 (2H, dd, $J=6.6$ Hz, $\text{-(O=C)NHCH}_2\text{-}$), 7.33 (1H, dd, $J=2.1, 8.4$ Hz, ArH), 7.59 (2H, m, ArH), 8.23 (1H, s, ArH), 9.36 (1H, bs, $\text{-(O=C)NHCH}_2\text{-}$), 9.79 (1H, t, $J=6.0$ Hz, ArH), 12.3 (1H, bs, OH).

[0996] MS (ESI $^-$) m/z 439 ($[\text{C}1^{35}]$ -1)

[0997] HPLC_{방법 7} 96.0%/10.2 min

[0998] 실시예 17.7.14: 6-하이드록시-5-옥소-2-(4-페닐-피페라진-1-일메틸)-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[0999] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[1000]

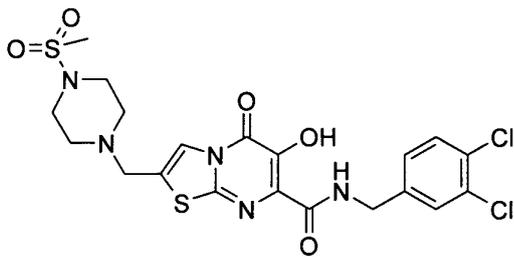
[1001] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 2.62 (4H, *bs*, PhNCH₂CH₂N-), 3.14 (4H, *bs*, PhNCH₂CH₂O-), 3.74 (2H, *s*, PhNCH₂CH₂NCH₂-), 4.46 (2H, *d*, $J=6.0$ Hz, -(O=C)NHCH₂-), 6.77 (2H, *t*, $J=7.5$ Hz, ArH), 6.93 (2H, *d*, $J=8.1$ Hz, ArH), 7.20 (2H, *t*, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.32 (1H, *dd*, $J=1.8, 8.2$ Hz, ArH), 7.60 (2H, *m*, ArH), 8.0 (1H, *s*, ArH) 9.88 (1H, *t*, $J=6.6$ Hz, -(O=C)NHCH₂-).

[1002] MS (ESI⁻) m/z 542 (M[Cl³⁵]-1)

[1003] HPLC_{방법 7} 75.0%/11.4 min

[1004] 실시예 17.7.15: 6-하이드록시-2-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

[1005] 단계 3: A 및 단계 4: A를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:



[1006]

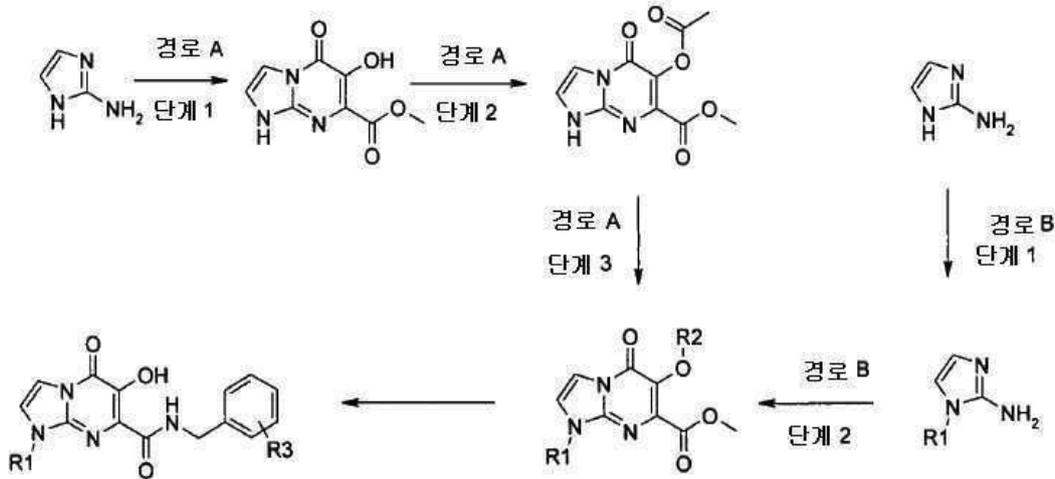
[1007] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 2.54 (4H, *bs*, (SO₂CH₃)NCH₂CH₂N-), 2.88 (3H, *bs*, (SO₂CH₃)NCH₂CH₂N-), 3.14 (4H, *bs*, (SO₂CH₃)NCH₂CH₂N-), 3.65 (2H, *s*, -NCH₂CH₂NCH₂-), 4.43 (2H, *bs*, -(O=C)NHCH₂-), 7.25 (1H, *bs*, ArH), 7.51 (2H, *bs*, ArH), 7.71 (1H, *bs*, ArH).

[1008] MS (ESI⁻) m/z 544 (M[Cl³⁵]-1)

[1009] HPLC_{방법 7} 92.0%/10.9 min

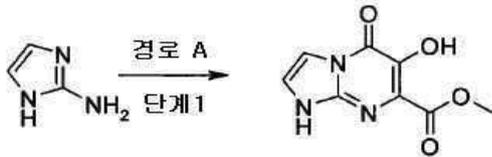
[1010] 실시예 18: 치환된 6-하이드록시-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카르복시산 벤질아미드의 제조

[1011] 실시예 18.1 일반적인 방법



[1012] 실시예 18.1.1: 경로 A

[1014] 실시예 18.1.1.1: 6-하이드록시-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조(단계 1)



[1015] 2-아미노이미다졸 모노설페이트(7.4 g, 56 mmol)를 무수 메탄올(20 mL) 중에 현탁하여 -78℃로 냉각하였다. 이 혼합물에 소듐 메톡사이드(3.0 g, 56 mmol)의 무수 메탄올(20 mL) 용액을 서서히 첨가하였다. 첨가 종료 후, 혼합물을 실온으로 승온시키고, 실온에서 4시간 두었다. 고형물은 여과에 의해 수집하고, 무수 메탄올로 행군 다음, 세정물을 모아 진공하 농축 건조하여, 2-아미노 이미다졸(4.1 g, 수율 90%)을 수득하였다.

[1017] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 4.95-5.30 (brs, 2H), 6.40 (s, 2H)

[1018] 디메틸 디아세톡시퓨마레이트(3.2 g, 12 mmol), 2-아미노 이미다졸(1.03 g, 12 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(395 mg, 2.0 mmol)을 25 mL 플라스크내에서 혼합하고, 미리 가열한 오일조(120 °C)에 담구었다. 6시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10 mL)와 메탄올(0.6 mL)을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 2분 초음파 분해하였다. 생성되는 침전물을 여과 수집하고, 차가운 에틸 아세테이트(1 mL)로 세정한 후, 펌프 상에서 건조하여 조산물을 수득하였다. 메탄올로부터 재결정화하여 6-하이드록시-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르(1.03 g, 41%)를 수득하였다.

[1019] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 3.85 (s, 3H), 7.56-7.64 (m, 2H), 9.00-9.40 (brs, 1H), 12.30-12.70 (brs, 1H)

[1020] 실시예 18.1.1.2: 6-아세톡시-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조(단계 2):



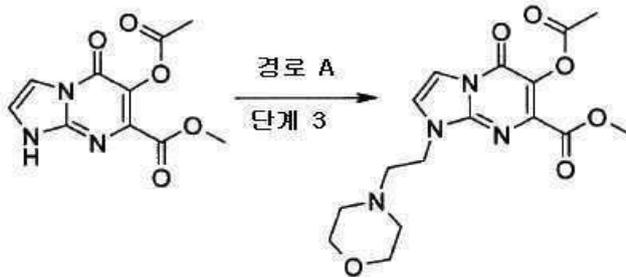
[1022] 실시예 18.1.1.1의 산물(300 mg, 1.43 mmol)과 N,N-디메틸아미노 피리딘 (262 mg, 2.15 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해하고, 5 °C로 냉각시켰다. 이 교반한 혼합물에 아세틸 클로라이드(112 mg, 1.43 mmol)의 디클로로메탄(5 mL) 용액을 점적하였다. 이 온도에서 30분간 둔 후, 혼합물을 실온으로 승온한 후, 12시간 더 교반하

였다.

[1023] 용매를 감압 하에 제거하고, 수득되는 잔사는 용리액으로서 디클로로메탄 /메탄올(20:1)을 이용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 그 결과, 노란색 고형물로서 6-아세톡시-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르(195 mg, 54.2%)가 수득되었다.

[1024] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 2.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.72 (d, *J*=2.6Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.6Hz, 1H), 13.20-13.26 (brs, 1H)

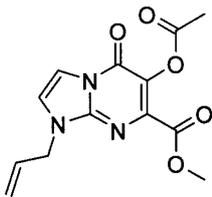
[1025] 실시예 18.1.1.3: 6-아세톡시-1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조(단계 3)



[1026]

[1027] 실시예 18.1.1.2의 산물(30 mg, 0.12 mmol)과 18-크라운(crown)-6(3 mg, 10% w/w)을 실온에서 아세트니트릴(5 mL)과 혼합하였다. 이 교반한 용액에 무수 포타슘 카보네이트(83 mg, 0.60 mmol) 및 4-(2-클로로에틸)-모르폴린 하이드로클로라이드(25 mg, 0.132 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 환류 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 진공하에서 거의 건조물로 농축시키고 에틸 아세테이트(15 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 물(2 x 10 mL)로 세정하였다. 유기층을 분리하여, 건조 및 진공 농축하고, 잔사는 용리액으로서 디클로로메탄 /메탄올(20:1)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고형물로서 6-아세톡시-1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*] 피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르(15 mg, 34 %)를 수득하였다.

[1028] 실시예 18.1.1.4: 6-아세톡시-1-알릴-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



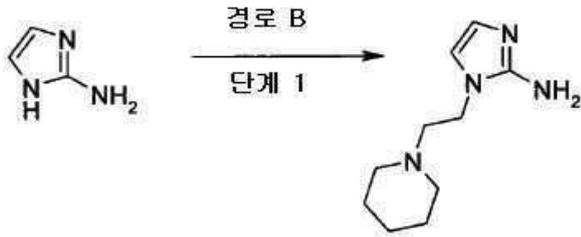
[1029]

[1030] 수소화나트륨(1.1 당량)을 반응 혼합물에 실온에서 첨가하고, 30분 후에 알릴 브로마이드(1.1 당량)을 첨가하여 반응 혼합물을 70 °C로 가열하는 것을 제외하고는, 실시예 18.1.1.3에 기술된 방법을 적용하였다.

[1031] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (1H, d, *J*=2.7 Hz, Ar-CH), 7.10 (1H, d, *J*=2.7 Hz, Ar-CH), 5.98 (1H, ddt, *J*=17.1, 10.5, 5.7 Hz, CH₂CH=CH₂), 5.39 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 4.78 (2H, dt, *J*=5.7, 1.8 Hz, CH₂CH=CH₂), 3.95 (3H, s, OCH₃), 2.37 (3H, s, C[=O]CH₃).

[1032] 실시예 18.1.2: 경로 B

[1033] 실시예 18.1.2.1: 1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1*H*-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-아민의 제조(단계 1)



[1034]

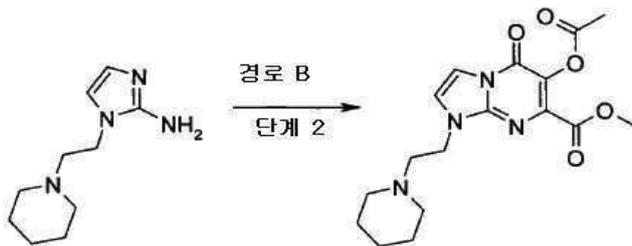
[1035] 2-아미노이미다졸 모노설페이트(500 mg, 1.89 mmol) 및 포타슘 카보네이트(580 mg, 4.16 mmol)를 DMF(2 mL)에 현탁하고, 클로로에틸 피페리딘 모노 하이드로클로라이드(766 mg, 4.16 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 100 °C 에 2.5시간 가열한 후, 실온으로 냉각하고 여과하였다. 여과물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(95: 4.5: 0.5 디클로로메탄: 메탄올: 암모니아 수용액)로 정제하여, 산물을 갈색 오일(83 mg, 11%)로서 수득하였다.

[1036]

¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 6.59 (1H, s, Ar-CH), 6.45 (1H, s, Ar-CH), 5.41 (2H, bs, NH₂), 3.80 (2H, t, J = 5.0 Hz, NCH₂CH₂N), 2.59 (2H, t, J = 5.0 Hz, NCH₂CH₂N), 2.46 (4H, m, CH₂NCH₂), 1.57 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.45 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂).

[1037]

실시예 18.1.2.2: 6-아세톡시-5-옥소-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르의 제조(단계 2)



[1038]

[1039] 실시예 4에 기술된 방법을 적용하여 6-아세톡시-5-옥소-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르를 제조하였다.

[1040]

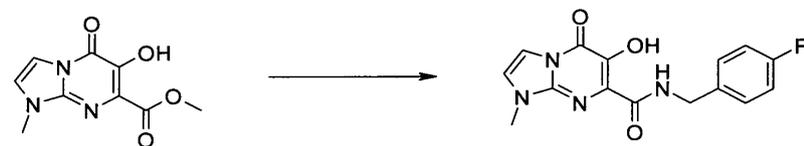
¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz, Ar-CH), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz, Ar-CH), 4.33 (2H, m, CH₂N), 3.95 (3H, s, OCH₃), 2.76 (2H, m, CH₂N), 2.54 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.37 (3H, s, O=CCH₃), 1.63-1.43 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂).

[1041]

MS (ESI⁺) *m/z* 363 (M+1).

[1042]

실시예 18.2: 6-하이드록시-1-메틸-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1043]

[1044] 요오도메탄을 출발 물질로 하고 실시예 18.1.2에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-1-메틸-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 메틸 에스테르를 제조하였다. 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-1-메틸-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드를 제조하였다.

[1045]

실시예 18.3: 6-하이드록시-1-메틸-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1046]

[1047]

실시예 18.2에 기술된 방법을 적용하여, 6-하이드록시-1-메틸-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 수득하였다.

[1048]

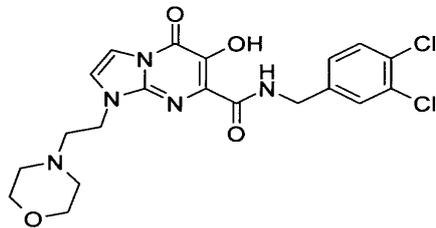
(300 MHz, DMSO) δ 3.67 (3H, s, N-CH₃), 4.50 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, -NH-CH₂-), 7.32 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, -(CH₃)N-CH-CH-N-), 7.58 (4H, m, ArH), 9.56 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, -NHCH₂-).

[1049]

MS (ESI⁻) *m/z* 365 (M[Cl³⁵]-1)

[1050]

실시예 18.4: 6-하이드록시-1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1051]

[1052]

실시예 18.1.1.3의 산물을 이용하고 실시예 6의 방법을 적용하여, 6-하이드록시-1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 제조하였다.

[1053]

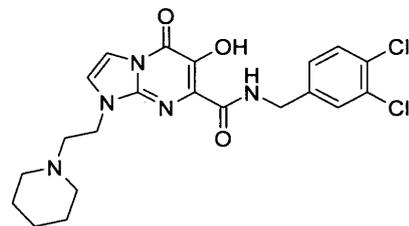
¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 9.57 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, NHCH₂), 7.67 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, Ar-CH), 7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar-CH), 4.53 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, NHCH₂), 7.26 (2H, t, *J* = 5.4 Hz, NCH₂CH₂N), 3.43 (4H, t, *J* = 4.8 Hz, CH₂OCH₂), 2.68 (2H, t, *J* = 5.4 Hz, NCH₂CH₂N), 2.45 (4H, m, CH₂NCH₂).

[1054]

MS (ESI⁻) *m/z* 464 (M[Cl³⁵]-1)

[1055]

실시예 18.5: 6-하이드록시-5-옥소-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1056]

[1057]

실시예 6의 공정을 실시예 18.1.2.2의 산물에 적용하여, 6-하이드록시-5-옥소-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드를 수득하였다.

[1058]

¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 11.43 (1H, s, OH), 9.55 (1H, bs, NH), 7.64-7.59 (4H, m, Ar-CH), 7.32 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar-CH), 4.51 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₂NH), 4.23 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, NCH₂CH₂N), 2.62 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, NCH₂CH₂NH), 2.41-2.38 (4H, m, CH₂NCH₂), 1.23 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂).

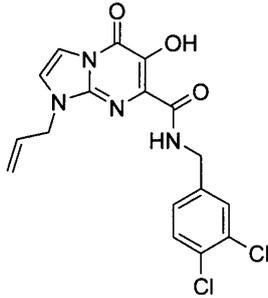
[1059]

MS (ESI⁺) *m/z* 464 (M[Cl³⁵]+1).

[1060]

실시예 18.6: 1-알릴-6-하이드록시-5-옥소-1,5-디하이드로-이미다조[1,2-*a*]피리미딘-7-카르복시산 3,4-디클로로

-벤질아미드의 제조



[1061]

[1062]

실시예 6에 기술된 방법을 적용하여 실시예 18.1.1.4의 산물로부터 원하는 산물을 제조하였다.

[1063]

^1H NMR (500 MHz, D₆-DMSO): δ 9.57 (1H, m, NHCH₂), 7.66-7.57 (4H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d, J =7.8 Hz, Ar-CH), 6.10-5.97 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.27 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.23 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 4.77 (2H, d, J =5.4 Hz, CH₂CH=CH₂), 4.51 (2H, d, J =6.6 Hz, NHCH₂).

[1064]

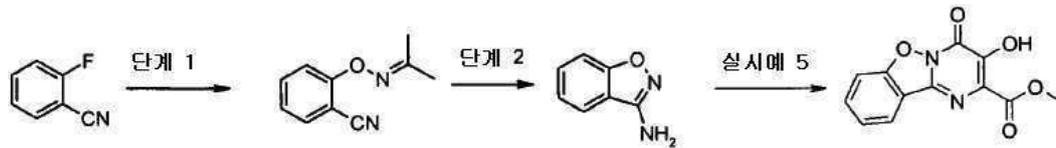
MS (ESI⁺) m/z 393 (M[Cl³⁵]⁺1).

[1065]

실시예 19: 치환된 2-하이드록시-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 벤질아미드의 제조

[1066]

실시예 19.1: 2-하이드록시-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[1067]

[1068]

단계 1 및 단계 2에서, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 1293에 기술된 방법을 적용하여 3-아미노-벤조이속사졸을 제조하였다. 실시예 5의 방법을 적용하여 원하는 에스테르 화합물을 수득하였다.

[1069]

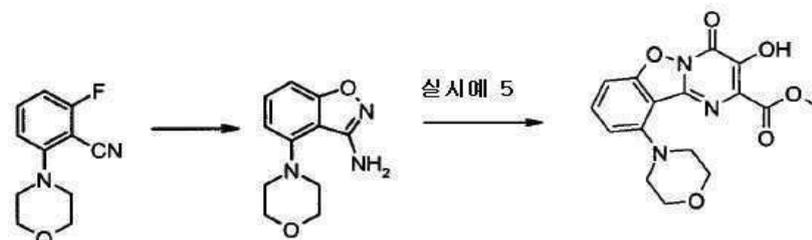
^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 3.90 (s, 3H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.12 (d, J =7.8 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H).

[1070]

MS (ESI⁺) m/z 283 (M+Na).

[1071]

실시예 19.2: 2-하이드록시-5-모르폴린-4-일-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[1072]

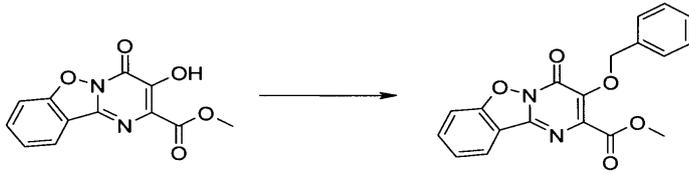
[1073]

실시예 19.1에 기술된 방법을 적용하여 2-플루오로-6-모르폴린-4-일-벤조니트릴을 출발 물질로 하여, 원하는 에스테르 화합물을 제조하였다.

[1074]

^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 3.24-3.45 (4H), 3.85 (t, J =4.6 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.89 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J =8.4 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H)

[1075] 실시예 19.3: 2-벤질옥시-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

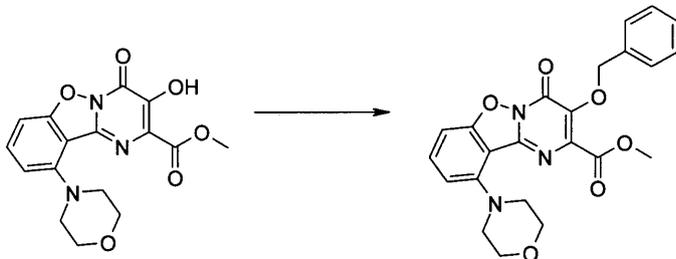


[1076]

[1077] 실시예 19.1의 산물(50 mg, 0.19 mmol)과 벤질 알코올(46 mg, 0.42 mmol)의 테트라하이드로퓨란(10 mL) 용액을 냉각(얼음/수조)시켰다. 이 용액에 트리페닐 포스핀(111 mg, 0.423 mmol)과 디이소프로필 아조디카르복실레이트(85 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가열하고, 2시간 후 증발물을 진공하 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여, 원하는 화합물을 백색 고형물로 수득하였다(53 mg, 79%).

[1078] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.82 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.31-7.52 (m, 5H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)

[1079] 실시예 19.4: 2-벤질옥시-5-모르폴린-4-일-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

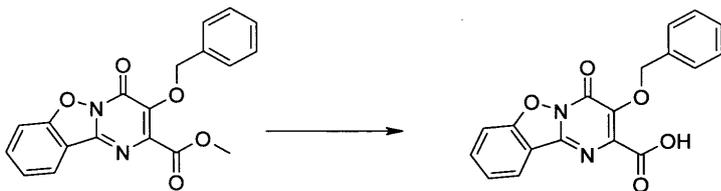


[1080]

[1081] 실시예 8.1에 기술된 방법을 적용하여 반응을 70 °C에서 DMF를 용매로서 사용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1082] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.33-3.40 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 7H), 5.21 (s, 2H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 6H), 7.75 (t, $J=8.4$ Hz, 1H).

[1083] 실시예 19.5: 2-벤질옥시-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산의 제조

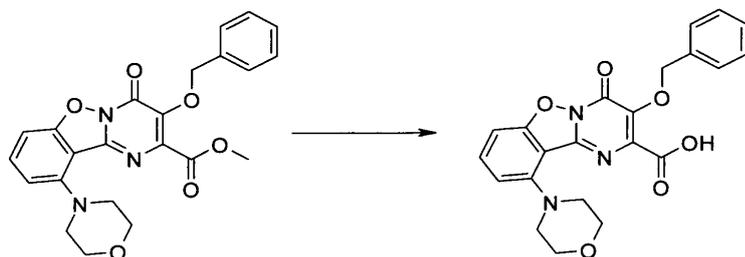


[1084]

[1085] 실시예 19.3의 산물을 이용하고 실시예 8.2에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1086] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.21 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.50 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.56-7.69 (m, 1H), 7.93 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 13.78-13.98 (brs, 1H).

[1087] 실시예 19.6: 2-벤질옥시-5-모르폴린-4-일-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산의 제조



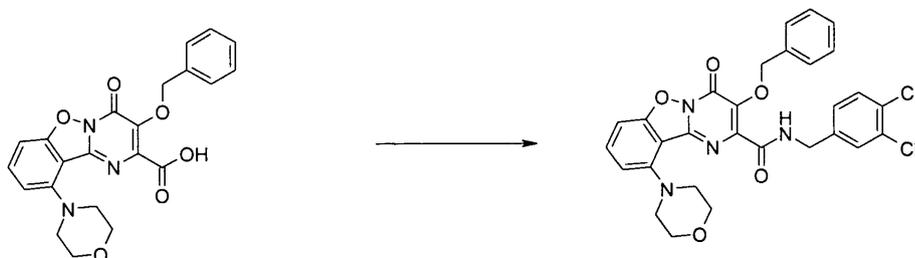
[1088]

[1089] 실시예 19.4의 산물을 이용하고 실시예 8.2에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1090] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 3.34-3.41 (m, 4H), 3.78-3.86 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.75 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 13.58-13.79 (brs, 1H)

[1091] MS (ESI⁻) m/z 420 (M-1)

[1092] 실시예 19.7: 2-벤질옥시-5-모르폴린-4-일-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

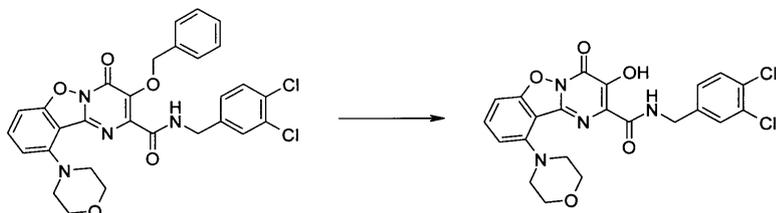


[1093]

[1094] *N,N'*-디사이클로헥실카르보다이미드(110 mg, 0.522 mmol)를 실시예 19.6의 산물(200 mg, 0.475 mmol)의 디클로로메탄(100 mL) 교반 용액에 첨가하였다. 30분 후, *N,N'*-디메틸아미노피리딘(6 mg, 0.05 mmol), 3,4-디클로로벤질아민(92 mg, 0.52 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(70 mg, 0.52 mmol)을 연이어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 수계 작업하고 추출하여 조산물을 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 4:1)로 추가적으로 정제하여, 노란색 고형물로서 원하는 산물(120 mg, 44 %)을 수득하였다.

[1095] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.37-3.45 (m, 4H), 3.85-3.95 (m, 4H), 4.51 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.55-7.71 (m, 2H).

[1096] 실시예 19.8: 2-하이드록시-5-모르폴린-4-일-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1097]

[1098] 철(III) 클로라이드(10 mg, 0.062 mmol)를 실시예 19.7의 산물(12 mg, 0.021 mmol)의 디클로로메탄(5 mL)의 교반한 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 염산 수용액(1.0 M)을 용액이 투명해질때까지 점적하였다. 산물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 혼합 용매(헥산/에틸 아세테이트 10/1)로부터 재결정화하여, 원하는 화합물을 회색 고형물로 수득하였다.

[1099] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 12.28 (1H, s, OH), 8.62 (1H, m, NHCH_2), 7.28 (3H, m, Ar-CH), 7.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz, Ar-CH), 7.30 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-CH), 6.95 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 4.62 (2H, d, $J=6.6$ Hz, NHCH_2), 3.77 (4H, m, CH_2OCH_2), 2.49 (4H, m, CH_2NCH_2).

[1100] MS (ESI⁻) m/z 487 ($[\text{Cl}^{35}]$ -1)

[1101] 실시예 19.9: 2-하이드록시-1-옥소-1*H*-9-옥사-4,9*a*-디아자-플루오렌-3-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조

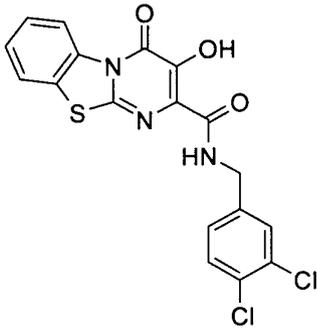
[1117] MS (ESI⁻) *m/z* 437 (M[Cl³⁵]⁻)-1)

[1118] HPLC_{방법 7} 91.0%/15.7 min

[1119] 실시예 20: 치환된 3-하이드록시-4-옥소-4*H*-9-*thia*-1,4*a*-디아자-플루오렌-2-카르복시산 벤질아미드의 제조

[1120] 실시예 4 및 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 하기 화합물들을 제조하였다.

[1121] 실시예 20.1: 3-하이드록시-4-옥소-4*H*-9-*thia*(*thia*)-1,4*a*-디아자-플루오렌-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



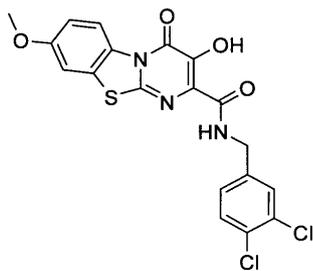
[1122]

[1123] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 12.35 (1H, s, OH), 9.82 (1H, t, *J*=6.9 Hz, NHCH₂), 8.90 (1H, m, Ar-CH), 8.01 (1H, m, Ar-CH), 7.63-7.56 (4H, m, Ar-CH), 7.35 (1H, d, *J*=7.8 Hz, Ar-CH), 4.48 (2H, d, *J*=6.9 Hz, CH₂NH).

[1124] MS (ESI⁻) *m/z* 418 (M[Cl³⁵]⁻)-1)

[1125] HPLC_{방법 7} 91%/18.8 min

[1126] 실시예 20.2: 3-하이드록시-7-메톡시-4-옥소-4*H*-9-*thia*-1,4*a*-디아자-플루오렌-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



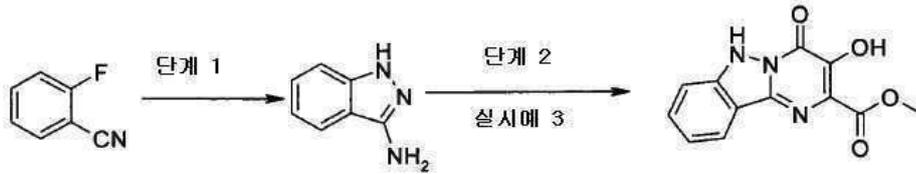
[1127]

[1128] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 12.30 (1H, s, OH), 9.75 (1H, t, *J*=6.9 Hz, NHCH₂), 8.77 (1H, d, *J*=9.3 Hz, Ar-CH), 7.63-7.59 (3H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-CH), 7.13 (1H, d, *J*=9.3 Hz, Ar-CH), 4.46 (2H, d, *J*=6.9 Hz, CH₂NH), 3.83 (3H, s, CH₃).

[1129] HPLC_{방법 7} 95.3%/19.1 min

[1130] 실시예 21: 치환된 3-하이드록시-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 벤질아미드의 제조

[1131] 실시예 21.1: 3-하이드록시-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[1132]

[1133] 단계 1:

[1134] 2-플루오로벤조니트릴(605 mg, 5 mmol) 및 85% 수계 하이드라진 하이드레이트(352 mg, 6mmol)를 1-부타놀(3 mL)과 혼합하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반하면서 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 모으고, 디클로로메탄으로 세정한 다음, 필터 케이크를 진공 건조하여, 3-아미노 벤즈피라졸(293 mg, 44 %)을 수득하였다.

[1135] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 5.26-5.36 (brs, 2H), 6.84-6.93 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.67 (dt, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1H), 11.33 (s, 1H).

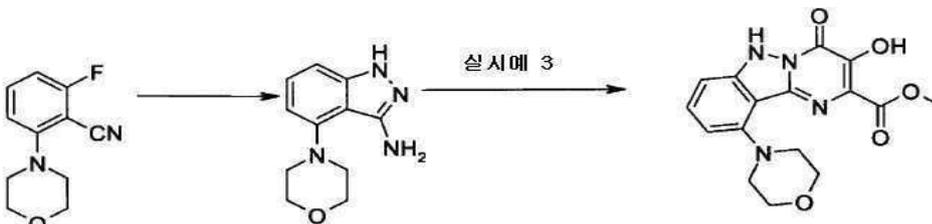
[1136] 단계 2:

[1137] 실시예 3에 기술된 방법을 단계 1의 산물에 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1138] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 3.91 (s, 3H), 7.33 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 13.10-13.80 (brs, 1H).

[1139] MS (ESI⁻) m/z 258 (M-1)

[1140] 실시예 21.2: 3-하이드록시-10-모르폴린-4-일-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



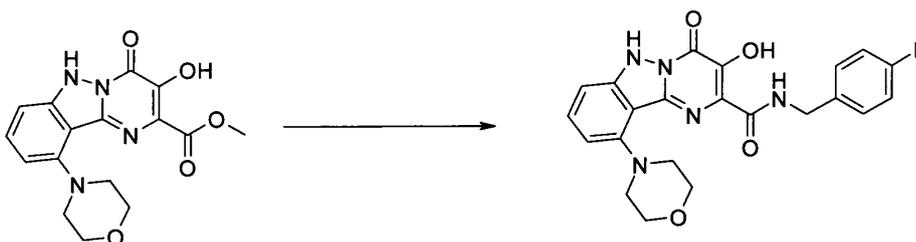
[1141]

[1142] 실시예 21.1에 기술된 방법을 적용하고 출발 물질로서 2-플루오로-6-모르폴린-4-일-벤조니트릴을 이용하여, 원하는 에스테르 화합물을 제조하였다.

[1143] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 3.30 (m, 4H (물 피크에 의해 가려짐)), 3.88 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 6.67 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 10.15 (s, 1H), 13.20-13.55 (brs, 1H)

[1144] MS (ESI⁻) m/z 343 (M-1)

[1145] 실시예 21.3: 3-하이드록시-10-모르폴린-4-일-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1146]

[1147] 실시예 21.2의 산물(172 mg, 0.5 mmol), 소듐 메톡사이드(54 mg, 1.0 mmol) 및 4-플루오로 벤질아민(1.87 mg,

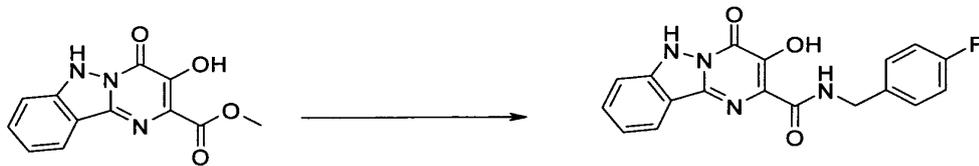
1.5 mmol)를 메탄올(15 mL) 중에서 혼합하여, 밤새 교반하면서 환류 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성되는 고형물을 여과에 의해 모아 디클로로메탄(30 mL)에 용해하였다. 이 용액을 염산 수용액(2.0 M), 물로 행구고, 진공 농축하여 원하는 화합물(84 mg, 38.4)을 수득하였다.

[1148] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D₆-DMSO): δ 13.61 (1H, s, NH), 11.97 (1H, s, OH), 8.45 (1H, t, $J=6.0$ Hz, NHCH₂), 7.56 (1H, t, $J=6.0$ Hz, Ar-CH), 7.45 (2H, dd, $J=9.0, 8.0$ Hz, Ar-CH), 7.20 (2H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz, Ar-CH), 7.00 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 6.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-CH), 4.61 (2H, d, $J=6.0$ Hz, NHCH₂), 3.69 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.15 (4H, m, CH₂NCH₂).

[1149] MS (ESI⁻) m/z 436 (M-1)

[1150] HPLC_{방법 7} 98.9%/13.6 min

[1151] 실시예 21.4: 3-하이드록시-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



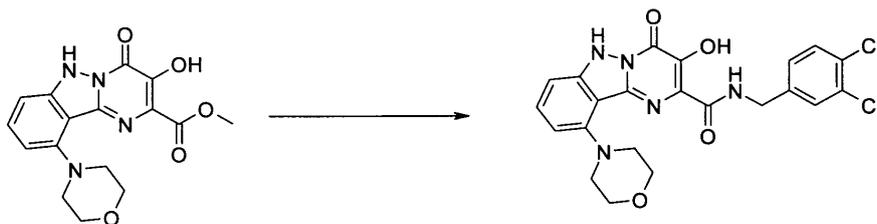
[1152] 실시예 21.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1154] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 4.55 (2H, d, $J=6.6$ Hz, -NH-CH₂-), 7.18 (2H, m, ArH), 7.42 (4H, m, ArH), 7.70 (1H, t, $J=7.2, 7.8$ Hz, ArH), 8.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz, ArH), 9.67 (1H, t, $J=6.6$ Hz, O=C-NH-CH₂), 12.40 (1H, s, OH).

[1155] MS (ESI⁻) m/z 351 (M-1)

[1156] HPLC_{방법 7} 96.4%/13.9 min

[1157] 실시예 21.5: 3-하이드록시-10-모르폴린-4-일-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



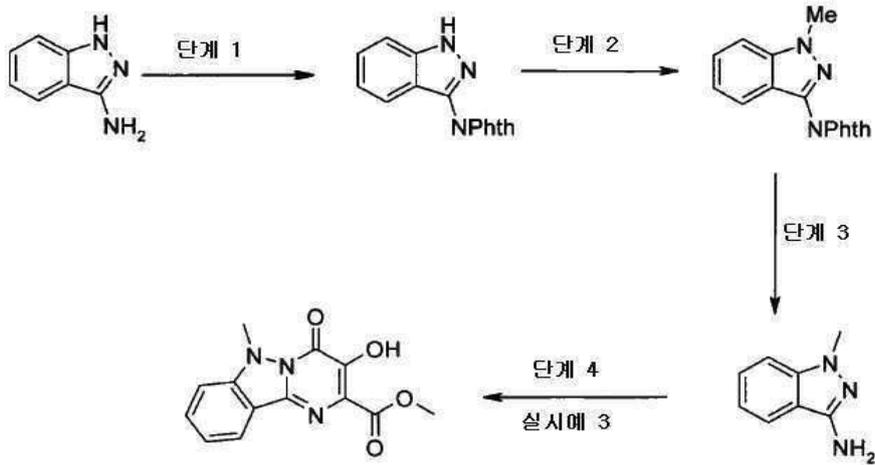
[1158] 실시예 21.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1160] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 3.19 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 3.75 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 4.63 (2H, d, $J=6.3$ Hz, -NH-CH₂-), 6.70 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.00 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, ArH), 7.41 (1H, dd, $J=6.9, 2.1$ Hz, ArH), 7.56 (1H, t, $J=8.2$ Hz, ArH), 7.66 (2H, m, ArH), 8.59 (1H, t, $J=5.7$ Hz, O=C-NH-CH₂), 11.81 (1H, s, OH).

[1161] MS (ESI⁻) m/z 486 (M[Cl³⁵]-1)

[1162] HPLC_{방법 7} 94.3%/15.8 min

[1163] 실시예 21.6: 3-하이드록시-6-메틸-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[1164]

[1165] **단계 1:**

[1166] 3-아미노벤조피라졸(266 mg, 2 mmol)과 프탈 무수화물(296 mg, 2 mmol)을 혼합하고 170 °C에서 30분간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 메탄올(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 2분간 초음파 분해하였다. 고형물을 여과에 의해 모으고, 메탄올로 세정하여, 원하는 산물을 수득하였다(352 mg, 67%).

[1167] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 7.13-7.20 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.94-8.07 (m, 4H), 13.44 (s, 1H).

[1168] **단계 2:**

[1169] 요오도메탄(1.41 g, 10 mmol)을 단계 1의 산물(2.63 g, 10 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(2.76 g, 20 mmol)의 DMF(50 mL) 교반 용액에 실온에서 점적하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물(300 mL)에 붓고 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 브린으로 세정하고, 건조 및 감압 하 증발시키고, 수득되는 잔사는 에틸 아세이트로부터 재결정화하여, 원하는 화합물을 수득하였다(2.27 g, 82%)

[1170] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 4.12 (s, 3H), 7.19 (ddd, *J*=8.0, 7.0, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=8.6, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J*=8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.94-8.06 (m, 4H).

[1171] **단계 3:**

[1172] 단계 2의 산물(277 mg, 1 mmol)을 메탄올(15 mL) 및 85% 수계 하이드라진 하이드레이트(588 mg, 10 mmol) 혼합물에 현탁하였다. 이 혼합물을 1시간 환류 가열한 다음 실온으로 냉각하였다. 물(40 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 브린으로 세정하고, 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 10:1)로 정제하여, 원하는 화합물을 수득하였다(105 mg, 72%).

[1173] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.71 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.66 (dt, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H).

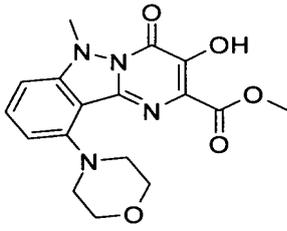
[1174] **단계 4:**

[1175] 실시예 3에 기술된 방법을 단계 3의 산물에 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1176] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.35-7.47 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H).

[1177] MS (ESI⁺) *m/z* 296 (M+23)

[1178] 실시예 21.7: 3-하이드록시-6-메틸-10-모르폴린-4-일-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조



[1179]

[1180]

4-모르폴린-4-일-1*H*-인다졸-3-일아민을 이용하고, 실시예 21.6에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1181]

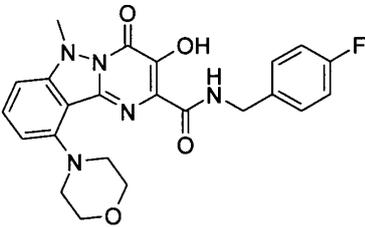
¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 3.30 (4H, obscured by water peak), 3.82 (s, 3H), 3.84-3.93 (m, 7H), 6.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H)

[1182]

MS (ESI⁺) *m/z* 381 (M+23)

[1183]

실시예 21.8: 3-하이드록시-6-메틸-10-모르폴린-4-일-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1184]

[1185]

실시예 21.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1186]

¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 3.15 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 3.66 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 4.62 (2H, d, *J*=6.0 Hz, -NH-CH₂-), 6.70 (1H, dd, *J*=7.8 Hz, ArH), 7.21 (3H, m, ArH), 7.45 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, t, *J*=8.1 Hz, ArH), 8.39 (1H, t, *J*=6.3 Hz, O=C-NH-CH₂), 12.02 (1H, s, OH).

[1187]

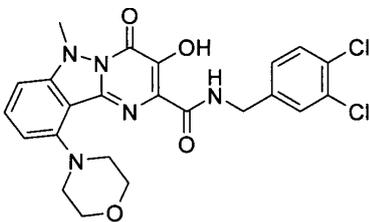
MS (ESI⁻) *m/z* 450 (M-1)

[1188]

HPLC방법 7 99.7%/12.6 min

[1189]

실시예 21.9: 3-하이드록시-6-메틸-10-모르폴린-4-일-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1190]

[1191]

실시예 21.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1192]

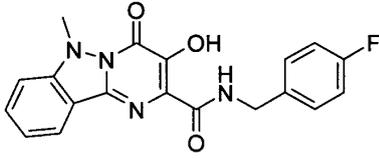
¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 3.23 (4H, bs, -NCH₂CH₂O-), 3.73 (4H, bs, -NCH₂CH₂O-), 3.82 (3H, s, -NCH₃), 4.63 (2H, d, *J*=6.6 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 6.84 (2H, d, *J*=8.1 Hz, ArH), 7.27 (2H, d, *J*=8.1 Hz, ArH), 7.39 (2H, dd, *J*=2.4, 8.0 Hz, ArH), 7.65 (3H, m, ArH), 9.73 (1H, t, *J*=6.6 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 11.87 (1H, s, OH).

[1193]

MS (ESI⁻) *m/z* 524 (M[Cl³⁵]⁻+Na)

[1194] HPLC_{방법 7} 96.0%/14.2 min

[1195] 실시예 21.10: 3-하이드록시-6-메틸-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



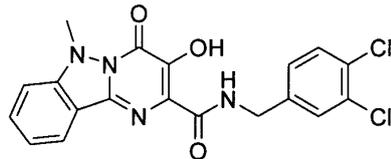
[1196] 실시예 21.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1198] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 3.84 (3H, s, -NCH₃), 4.55 (2H, d, J=6.0 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.18 (2H, m, ArH), 7.47 (3H, m, ArH), 7.76 (2H, dd, J=1.5, 9.1 Hz, ArH), 8.06 (1H, dd, J=0.9, 8.5 Hz, ArH), 9.68 (1H, bt, -(O=C)NHCH₂-), 12.47 (1H, bs, OH).

[1199] MS (ESI⁻) m/z 365 (M-1)

[1200] HPLC_{방법 7} 85.0%/12.8 min

[1201] 실시예 21.11: 3-하이드록시-6-메틸-4-옥소-4,6-디하이드로-피리미도[1,2-*b*]인다졸-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1202] 실시예 21.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

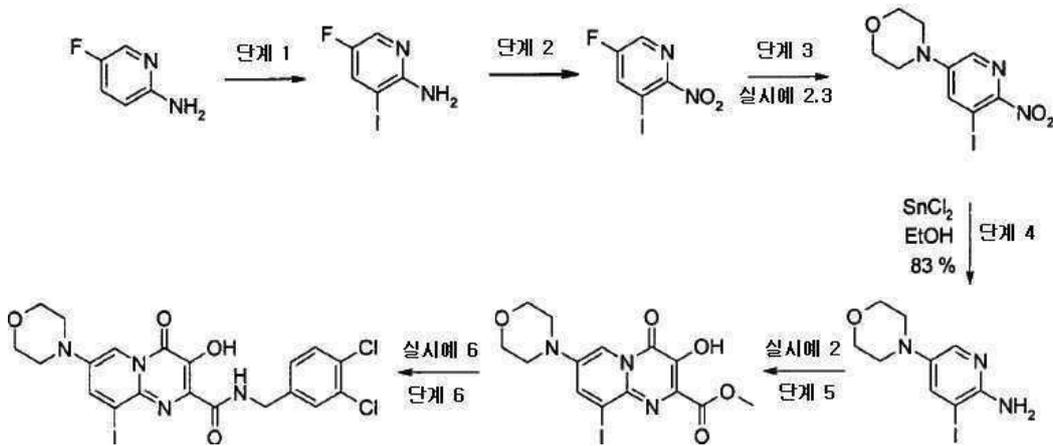
[1204] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 3.84 (3H, s, -NCH₃), 4.56 (2H, d, J=6.6 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.37 (2H, dd, J=2.1, 8.4 Hz, ArH), 7.47 (1H, m, ArH), 7.62 (2H, m, ArH), 7.77 (2H, d, J=3.6 Hz, ArH), 8.06 (1H, d, J=8.1 Hz, ArH), 9.73 (1H, bs, -(O=C)NHCH₂-), 12.34 (1H, bs, OH).

[1205] MS (ESI⁻) m/z 415 (M[Cl³⁵]-1), 417 (M[Cl³⁷]-1)

[1206] HPLC_{방법 7} 88.0%/14.4 min

[1207] 실시예 22: 이치환된 3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 벤질아미드의 제조

[1208] 실시예 22.1: 3-하이드록시-9-요오도-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1209]

[1210]

단계 1:

[1211]

소듐 페리odate(1.53 g, 7.16 mmol)를 황산 수용액(2.0 M, 30 mL) 중의 5-플루오로-2-아미노피리딘(2.0 g, 17.9 mmol) 교반 용액에 첨가하고, 반응액을 100 °C로 가열하였다. 수(10 mL) 중의 소듐 요오드화물(2.68 g, 17.9 mmol) 용액을 상기 반응 혼합물에 점적하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 1시간 리플렉스(reflux)한 다음 실온으로 냉각하였다. 포화 소듐 바이카르보네이트 수용액을 첨가하여 pH ~7.0로 조정된 다음 혼합물을 디클로로메탄(3 x)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 소듐 바이실라이트 수용액으로 행구고, 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 4:1)하여, 원하는 화합물을 수득하였다(2.56 g, 60%).

[1212]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.70-5.03 (brs, 2H), 7.69 (dd, *J*=7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.1 Hz, 1H)

[1213]

MS (ESI⁺) *m/z* 239 (M+1)

[1214]

단계 2:

[1215]

단계 1의 산물(400 mg, 1.68 mmol)을 농축 황산(2 mL)에서 용해하고 -10 °C로 냉각하였다. 이 교반 용액에 30% 하이드로젠 페록사이드 수용액(2.3 g, 20.2 mmol)와 농축 황산(4.2 mL) 혼합물을 점적하였다. 혼합물을 -10 °C에서 30분간 둔 후, 8 °C로 승온하고 이 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음물(50 mL)에 붓고, 디클로로메탄(3 x)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 소듐 바이실라이트 수용액, 브린으로 행구고, 건조 및 진공 농축하였다. 잔사는 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 5:1)하여, 원하는 산물을 수득하였다(36 mg, 8.0%).

[1216]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.13 (dd, *J*=6.9, 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1H).

[1217]

단계 3:

[1218]

실시예 2.3에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1219]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (t, *J*=4.9 Hz, 4H), 3.88 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 7.69 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=2.6 Hz, 1H).

[1220]

MS (ESI⁺) *m/z* 358 (M+23)

[1221]

단계 4:

[1222]

단계 3의 산물(607 mg, 1.8 mmol)을 N₂ 대기 하에 무수 에탄올(50 mL)에 용해하였다. 무수 tin(IV) 클로라이드(2.75 g, 14.5 mmol)와 2-3 방울의 물을 연이어 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류한 다음, 진공 농축하였다. 잔사를 물과 혼합하고, 수산화나트륨 수용액(0.2 M)을 첨가하여 pH ~11로 조정하였다. 수득되는 혼합물을 디클로로메탄(3 x)으로 추출하고, 조합한 유기층을 브린으로 행구 후, 건조 및 진공 농축하였다. 잔사는 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:2)에 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다(489 mg, 89 %).

[1223]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.94-3.03 (m, 4H), 3.77-3.87 (m, 4H), 4.50-4.76 (brs, 2H), 7.56 (d, *J*=2.6

Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)

[1224] MS (ESI⁺) m/z 306 (M+1).

[1225] **단계 5:**

[1226] 실시예 2에 기술된 방법을 단계 4의 산물에 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1227] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 3.14-3.22 (m, 4H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 8.00 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

[1228] **단계 6:**

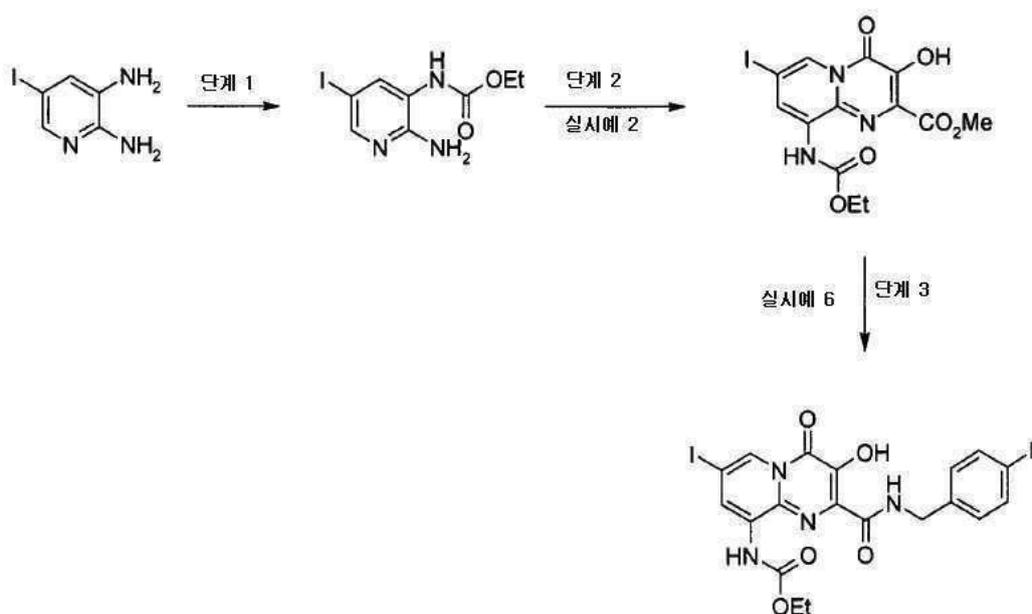
[1229] 실시예 6에 기술된 방법을 단계 5의 산물에 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1230] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 3.14-3.21 (m, 4H), 3.72-3.81 (m, 4H), 4.62 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.95 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 11.82 (s, 1H).

[1231] MS (ESI⁻) m/z 573 (M[Cl³⁵]-1)

[1232] HPLC_{방법 7} 92.7 %/12.4 min

[1233] 실시예 22.2: [2-(4-플루오로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-7-요오도-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일]-카르바산 에틸 에스테르의 제조



[1234]

[1235] **단계 1:**

[1236] 2,3-디아미노-5-요오도피리딘(2.35 g, 10 mmol)의 피리딘(15 mL) 용액을 얼음조에서 냉각시켰다. 이 교반한 용액에 에틸 클로로포르메이트(1.08 g, 10 mmol)를 점적하였다. 혼합물을 0 °C에서 15분간 교반한 다음 실온에서 3시간 교반한 후, 물(30 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 유기상을 물로 행구로, 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄)하여, 원하는 화합물을 수득하였다(2.52 g, 82%).

[1237] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.87 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

[1238] MS (ESI⁺) m/z 308 (M+1)

[1239] **단계 2:**

[1240] 실시예 2에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다.

[1241] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.23 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

[1242] MS (ESI^+) m/z 456 (M+23).

[1243] **단계 3:**

[1244] 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다.

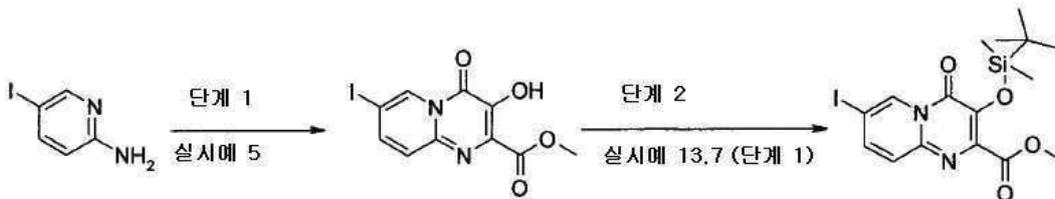
[1245] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J=8.8, 5.4$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.47 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 12.66 (s, 1H)

[1246] MS (ESI^-) m/z 525 (M-1)

[1247] HPLC_{방법 7} 90.4 %

[1248] **실시예 23: 치환된 7-벤질-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 및 아미드의 제조**

[1249] **실시예 23.1: 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-7-요오도-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조**



[1250]

[1251] **단계 1:**

[1252] 2-아미노-5-요오도피리딘을 출발 물질로 하고 실시예 5에 기재된 방법을 적용하여, 원하는 에스테르 화합물을 수득하였다.

[1253] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 3.85 (s, 3H), 7.37 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H9), 7.79 (dd, $J=9.3, 2.1$ Hz, 1H, H8), 8.86 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H6), 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 10.46 (s, 1H, OH).

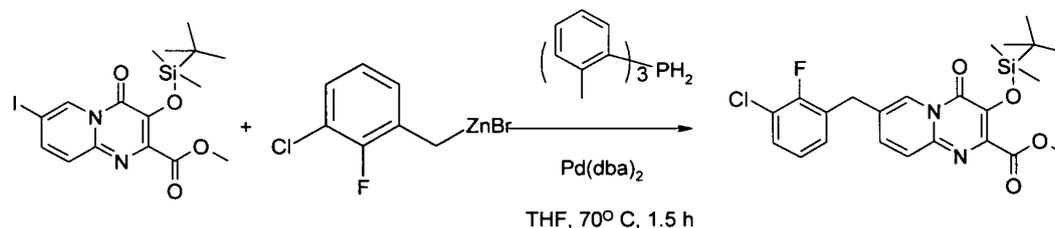
[1254] MS (ESI^+) m/z 347 (M+1)

[1255] **단계 2:**

[1256] 실시예 13.7(단계 1)에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 실릴 화합물을 수득하였다.

[1257] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 0.25 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 7.44 (dd, $J=9.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=9.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H)

[1258] **실시예 23.2: 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 메틸 에스테르의 제조**



[1259]

[1260] 트리-퓨란-2-일-포스판 대신 트리-*o*-톨릴포스판을 사용하는 것을 제외하고는, W02004046115에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 제조하였다.

[1261] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 2H), 7.61 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=1.3 Hz, 1H).

[1262] 실시예 23.3: 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산의 제조



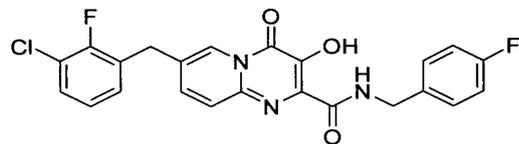
[1263] 수산화나트륨 수용액(0.5 M, 1.1 mL)을 메탄올(5 mL) 중의 실시예 23.2의 산물(22 mg, 0.046 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 50 °C에서 24시간 교반하였다. 그런 후, 염산 수용액(1.0 M)을 첨가하여 pH를 3-4로 조정하였다. 감압하에 메탄올을 증발시키고, 생성되는 고형물을 여과에 의해 모아 진공 건조하여, 원하는 화합물을 갈색 고형물로서 수득하였다(13 mg, 81%).

[1265] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 8.73 (1H, s, Ar-CH), 7.78 (1H, d, *J*=9.3 Hz, Ar-CH), 7.72 (1H, d, *J*=9.3 Hz, Ar-CH), 7.49 (1H, dd, *J*=7.5, 6.6 Hz, Ar-CH), 7.35 (1H, dd, *J*=7.5, 5.7 Hz, Ar-CH), 7.20 (1H, dd, *J*=7.8, 7.2 Hz, Ar-CH), 4.18 (2H, s, CH₂Ar).

[1266] MS (ESI⁻) *m/z* 347 (M [Cl³⁵]-1)

[1267] HPLC_{방법 7} 96.1%/13.2 min

[1268] 실시예 23.4: 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



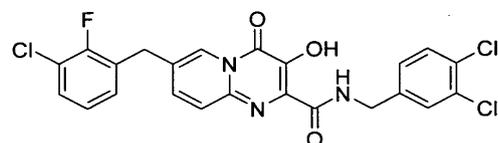
[1269] 실시예 23.3의 산물, 4-플루오로벤질아민을 이용하고 및 실시예 6의 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1271] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.13 (2H, s, Cl,F-Ph-CH₂-), 4.48 (2H, d, *J*=6.3 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.17 (4H, *m*, ArH), 7.39 (3H, *m*, ArH), 7.50 (3H, *m*, ArH), 9.64 (1H, s, ArH), 9.68 (1H, t, *J*=6.0 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 12.21 (1H, s, OH)

[1272] MS (ESI⁻) *m/z* 454 (M[Cl³⁵]-1)

[1273] HPLC_{방법 7} 94.0%/18.1 min

[1274] 실시예 23.5: 7-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1275]

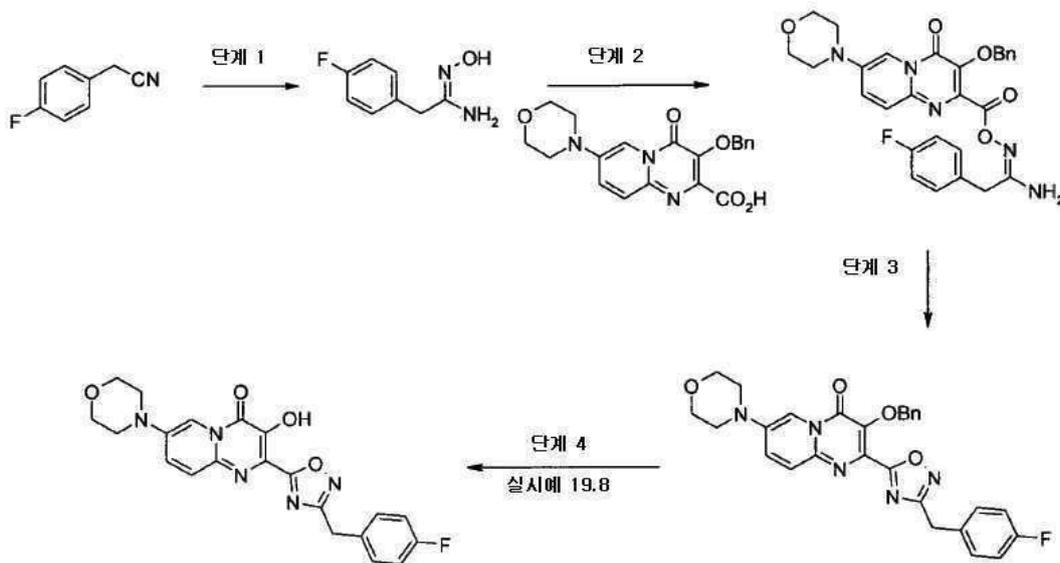
[1276] 실시예 23.3의 산물, 3,4-디클로로벤질아민을 이용하고 실시예 6의 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1277] ^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 4.13 (2H, s, Cl₂F-Ph-CH₂-), 4.49 (2H, d, $J=6.0$ Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.17 (4H, t, $J=6.9$ Hz, ArH), 7.32 (2H, m, ArH), 7.59 (7H, m, ArH), 8.65 (1H, s, ArH), 9.74 (1H, t, $J=6.6$ Hz, -(O=C)NHCH₂-), 12.081H, s, OH).

[1278] MS (ESI⁺) m/z 506 (M[Cl³⁵]+1)

[1279] HPLC_{방법 7} 99.0%/18.0 min

[1280] 실시예 24.1: 2-[3-(4-플루오로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



[1281] 단계 1:
 [1282] *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (20), 4088-4098에 기술된 방법을 사용하였다.

[1283] 단계 2:
 [1285] 실시예 2.3의 산물을 이용하고 실시예 8.1 및 실시예 8.2의 방법을 적용하여, 3-벤질옥시-7-모르폴린-4-일-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산을 제조하였다. 이 화합물(159 mg)을 단계 1의 산물(300 mg, 0.79 mmol), 트리페닐포스판(619 mg) 및 트리에틸아민(0.3 mL)과 아세트니트릴(30 mL) 중에서 질소 대기 하에 조합하고, 10분간 실온에서 교반하였다. 카본 테트라클로라이드(0.4 mL)를 첨가하고, 혼합물을 11시간 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔사를 디클로로메탄에 용해한 다음, 브린으로 행구고, 건조 및 증발시켰다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:4)하여, 원하는 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다(280 mg, 67%).

[1286] ^1H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 3.18-3.29 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.74-3.86 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 6.29-6.72 (m, 2H), 7.11 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.24-7.46 (m, 7H), 7.71 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=9.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)

[1287] 단계 3:
 [1288] 단계 2의 산물(260 mg, 0.49 mmol)의 톨루엔(30 mL) 용액을 12시간 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:4)로 정제하여, 원하는 화합물을 노란색 고형물로서 수득하였다(183 mg, 73%)

[1289] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 3.27 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 4.22 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.25-7.44 (m, 7H), 7.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=9.8, 2.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)

[1290] **단계 4:**

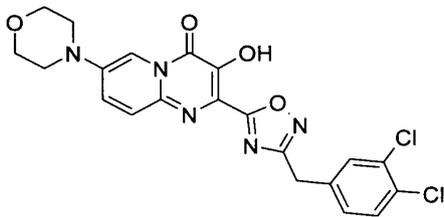
[1291] 실시예 19.8에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1292] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 10.67 (1H, s, OH), 7.97 (1H, s, Ar-CH), 7.84 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-CH), 7.62 (1H, d, $J=9.0$ Hz, Ar-CH), 7.42 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-CH), 7.39 (1H, d, $J=8.7$ Hz, Ar-CH), 7.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-CH), 7.16 (1H, d, $J=9.0$ Hz, Ar-CH), 4.23 (2H, s, ArCH₂), 3.78 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.20 (4H, m, CH₂NCH₂).

[1293] MS (ESI⁺) m/z 424 (M+1)

[1294] HPLC_{방법 7} 91.7%/12.0 min

[1295] 실시예 24.2: 2-[3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 제조



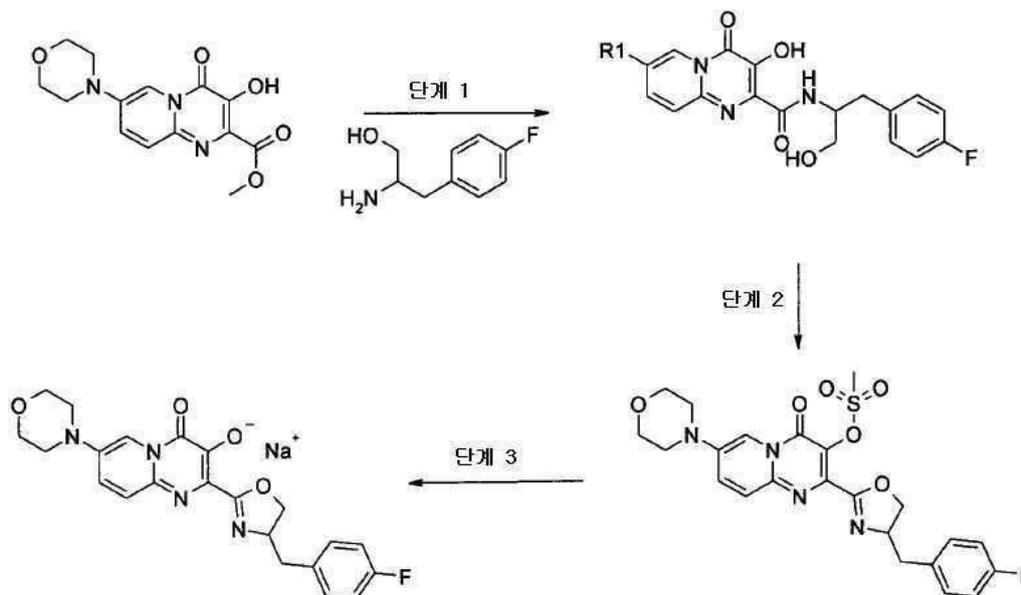
[1296]

[1297] 3,4-디클로로벤질 니트릴을 출발 물질로 하고 실시예 24.1에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1298] ^1H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 10.71 (1H, s, OH), 7.98 (1H, s, Ar-CH), 7.85 (1H, d, $J=9.6$ Hz, Ar-CH), 7.66 (3H, m, Ar-CH), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-CH), 4.24 (2H, s, ArCH₂), 3.78 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.22 (4H, m, CH₂NCH₂).

[1299] MS (ESI⁺) m/z 474 (M[Cl³⁵]+1)

[1300] 실시예 25.1: 2-[4-(4-플루오로-벤질)-4,5-디하이드로-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온; 소듐 염의 제조



[1301]

[1302] **단계 1:**

[1303] 실시예 2.3의 산물의 교반 혼합물(305 mg, 1 mmol)과 2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-프로판-1-올(169 mg, 1 mmol)의 에탄올(15 mL) 교반 혼합물을 2일간 환류 가열하였다. 용매를 진공 증발시켜, 다음 단계에 바로 사용할 수 있는 조산물을 수득하였다.

[1304] **단계 2:**

[1305] 메탄 설포닐 클로라이드(228 mg, 2.0 mmol)와 트리에틸아민(0.5 mL, 3.59 mmol)을 단계 2의 디클로로메탄(50 mL) 교반 혼합물에 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 유기상을 포화 소듐 바이카르보네이트 수용액(50 mL), 물(50 mL) 및 브린(50 mL)으로 행군 다음, 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 잔사는 플래시 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:5)로 정제하여, 원하는 화합물을 수득하였다(250 mg, 50% 2단계).

[1306] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d^6$) δ 2.82 (dd, $J=13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=14.0$ Hz, 6.8Hz, 1H), 3.25-3.31 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 4H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.50-4.63 (m, 1H), 7.12 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=9.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)

[1307] MS (ESI⁺) m/z 503 (M+1)

[1308] **단계 3:**

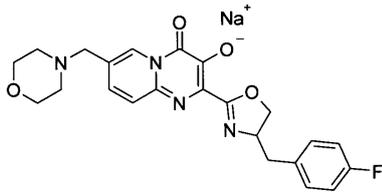
[1309] 단계 3의 산물(228 mg)과 소듐 하이드록사이드 고형물(40 mg, 1 mmol)을 메탄올(25 mL) 중에서 혼합하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음, 얼음물(100 mL)을 첨가하였다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 모으고, 차가운 물로 행구어, 원하는 화합물을 소듐염으로서 수득하였다(170 mg, 76 %).

[1310] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 3.07 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-Ph-F}$), 3.24 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$), 3.85 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$), 4.54 (1H, m, cyclic-NCHCH₂O-), 7.00 (2H, t, $J=9.0$ Hz, ArH), 7.30 (2H, m, ArH), 7.64 (1H, d, $J=10.0$ Hz, ArH), 7.80 (1H, dd, $J=2.7, 9.9$ Hz, ArH), 8.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz, ArH).

[1311] MS (ESI⁻) m/z 423 (M-Na-1)

[1312] HPLC_{방법 7} 87.0%/17.7 min

[1313] 실시예 25.2: 2-[4-(4-플루오로-벤질)-4,5-디하이드로-옥사졸-2-일]-3-하이드록시-7-모르폴린-4-일메틸-피리도 [1,2-*a*]피리미딘-4-온; 소듐염의 제조



[1314]

[1315] 실시예 13.7의 산물(단계 4)이용하고 실시예 25.1에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

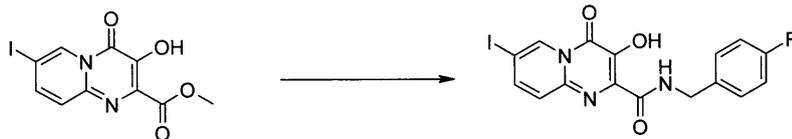
[1316] MS (ESI⁺) *m/z* 461 (M-Na+1)

[1317] HPLC_{방법 7} 85.4%/11.4 min

[1318] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 8.55 (1H, s, Ar-CH), 7.42 (3H, m, Ar-CH), 6.89 (2H, m, Ar-CH), 6.75 (1H, m, Ar-CH), 4.27 (2H, m, OCH₂CH[N]), 3.72 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.59 (2H, s, Ar-CH₂), 3.25 (1H, m, OCH₂CH[N]), 2.51 (4H, m, CH₂NCH₂)

[1319] 실시예 26.1: 7-(1,1-디옥소-이소티아졸리딘-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

[1320] 실시예 26.1.1: 3-하이드록시-7-요오도-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1321]

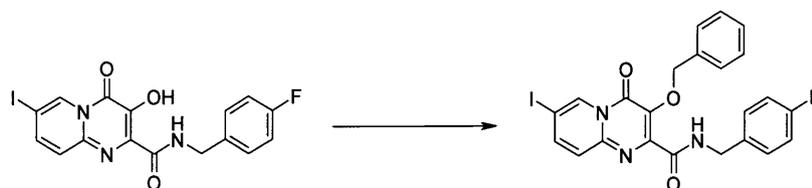
[1322] 실시예 6에 기술된 방법을 실시예 23.1의 산물(단계 1)에 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1323] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO): δ 4.59 (2H, d, *J*=6.9 Hz, NHCH₂), 7.15 (2H, m, ArH), 7.29 (1H, d, *J*=9.4 Hz, H9), 7.38 (2H, dd, *J*=8.3, 5.9 Hz, ArH), 7.81 (1H, dd, *J*=9.4, 1.7 Hz, H8), 9.71 (1H, t, *J*=6.9 Hz, NHCH₂), 12.33 (1H, s, OH),

[1324] *MS (ESI⁺) *m/z* 440 (M+1).

[1325] HPLC_{방법 7} 97.5%/15.5 min

[1326] 실시예 26.1.2: 3-벤질옥시-7-요오도-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



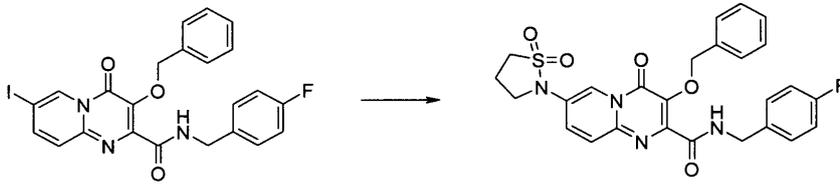
[1327]

[1328] 실시예 18.1에 기술된 방법을 적용하여 원하는 화합물을 수득하였다.

[1329] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) 4.41 (2H, d, *J*=6.2 Hz, NHCH₂), 5.12 (2H, s, ArCH₂O), 7.04 (2H, t, *J*=9.1 Hz, ArH), 7.32-7.39 (7H, m, ArH), 7.50 (1H, dd, *J*=0.6, 9.3 Hz, H9), 8.06 (1H, dd, *J*= 2.1, 9.3 Hz, H8), 9.01-9.13 (2H, m, H6 and NHCH₂)

[1330] MS (ESI⁺) *m/z* 530 (M+1)

[1331] 실시예 26.1.3: 3-벤질옥시-7-(1,1-디옥소-이소티아졸리딘-2-일)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

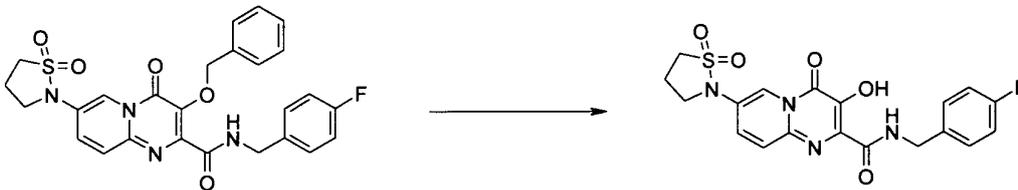


[1332]

[1333] 실시예 26.1.2의 산물(100 mg, 0.189 mmol), 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드(46 mg, 0.378 mmol), 구리(I) 요오드화물(4 mg, 0.019 mmol), *N,N*-디메틸에틸디아민(3 mg, 0.039 mmol) 및 포타슘 카보네이트(55 mg, 0.378 mmol)를 DMF(4.0 mL) 중에서 혼합하여, 80 °C로 가열하였다. 2시간 후, TLC에 의해 반응이 종료된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 염산 수용액(1.0 M, 40 mL)에 부었다. 생성되는 고형물은 여과에 의해 모으고, 물로 행군 후, 건조한 다음 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 50:1)에 적용하여, 원하는 산물을 수득하였다(93 mg, 95%).

[1334] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 3.64 (2H, *t*, *J*=7.3 Hz, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂N), 3.89 (2H, *t*, *J*=6.5 Hz, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂N-), 4.43 (2H, *d*, *J*=5.9 Hz, NHCH₂), 5.14 (2H, *s*, CH₂O), 7.06 (2H, *t*, *J*=9.0 Hz, ArH), 7.32-7.48 (7H, *m*, ArH), 7.84 (1H, *d*, *J*=9.9 Hz, ArH), 8.00 (1H, *dd*, *J*=2.8, 9.7 Hz, ArH), 8.61 (1H, *d*, *J*=2.6 Hz, ArH), 9.07 (1H, *t*, *J*=6.2 Hz, NHCH₂).

[1335] 실시예 26.1.4: 7-(1,1-디옥소-이소티아졸리딘-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



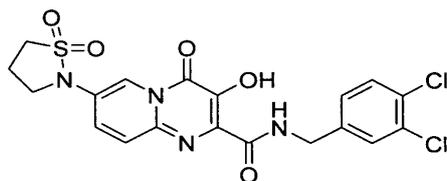
[1336]

[1337] 실시예 19.8에 기술된 방법을 적용하여 원하는 화합물을 수득하였다.

[1338] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 3.62 (2H, *t*, *J*=7.2 Hz, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂N-), 3.84 (2H, *t*, *J*=6.6 Hz, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂N-), 4.50 (2H, *d*, *J*=6.3 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.16 (2H, *t*, *J*=8.7 Hz, ArH), 7.41 (2H, *m*, ArH), 7.64 (1H, *d*, *J*=9.6 Hz, ArH), 7.83 (1H, *dd*, *J*=2.7, 9.9 Hz, ArH), 8.35 (1H, *d*, *J*=1.8 Hz, ArH), 9.74 (1H, *bt*, -(O=C)NHCH₂-), 12.28 (1H, *s*, OH).

[1339] MS (API⁺) *m/z* 455 (M+Na)

[1340] 실시예 26.2: 7-(1,1-디옥소-이소티아졸리딘-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1341]

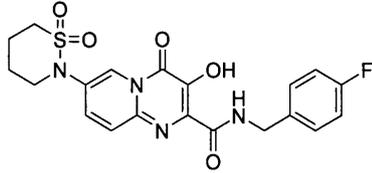
[1342] 실시예 26.1에 기술된 방법을 적용하여 원하는 산물을 수득하였다.

[1343] ¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 3.62 (2H, *t*, *J*=7.8 Hz, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂N-), 3.84 (2H, *t*, *J*=6.3 Hz,

cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂N-), 4.52 (2H, *d*, *J*=6.3 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.36 (1H, *dd*, *J*=2.1, 8.1 Hz, ArH), 7.62 (3H, *m*, ArH), 7.84 (1H, *dd*, *J*=2.1, 9.9 Hz, ArH), 8.36 (1H, *d*, *J*=2.4 Hz, ArH), 9.78 (1H, *bt*, -(O=C)NHCH₂-), 12.14 (1H, *s*, OH).

[1344] MS (ESI⁻) *m/z* 481 (M[Cl³⁵]-1)

[1345] 실시예 26.3: 7-(1,1-디옥소-[1,2]티아지난-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1346]

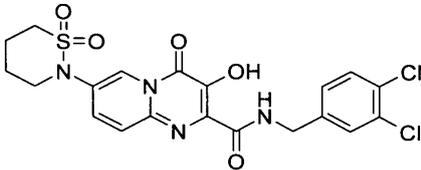
[1347] 실시예 26.1에 기술된 방법을 적용하여 원하는 산물을 수득하였다.

[1348] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ 12.32 (1H, *s*, OH), 9.72 (1H, *t*, *J*=6.3 Hz, NH), 8.60 (1H, *s*, Ar-CH), 7.71 (1H, *d*, *J*=9.6 Hz, Ar-CH), 7.56 (1H, *d*, *J*=9.6 Hz, Ar-CH), 7.43 (2H, *m*, Ar-CH), 7.18 (1H, *d*, *J*=8.7 Hz, Ar-CH), 7.15 (1H, *d*, *J*=8.7 Hz, Ar-CH), 4.51 (2H, *d*, *J*=6.3 Hz, NHCH₂), 3.77 (2H, *m*, CH₂N), 3.42 (2H, *m*, CH₂S), 2.18 (2H, *m*, CH₂CH₂CH₂S), 1.86 (2H, *m*, CH₂CH₂CH₂S).

[1349] MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+1)

[1350] HPLC_{방법 7} 96.1%/12.0 min

[1351] 실시예 26.4: 7-(1,1-디옥소-[1,2]티아지난-2-일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1352]

[1353] 실시예 26.1에 기술된 방법을 적용하여 원하는 화합물을 수득하였다.

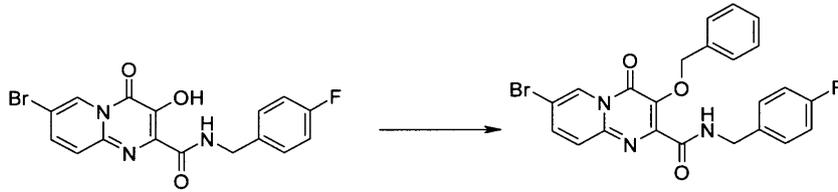
[1354] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 1.84 (2H, *bm*, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂CH₂N-), 2.18 (2H, *bm*, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂CH₂N-), 3.40 (2H, *bm*, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂CH₂N-), 3.74 (2H, *bm*, cyclic-(SO₂)-CH₂CH₂CH₂CH₂N-), 4.50 (2H, *d*, *J*=6.6 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 7.50 (1H, *dd*, *J*=1.8, 8.2 Hz, ArH), 7.58 (3H, *m*, ArH), 7.69 (1H, *dd*, *J*=2.4, 9.9 Hz, ArH), 8.58 (1H, *d*, *J*=1.8 Hz, ArH), 9.76 (1H, *t*, *J*=6.9 Hz, -(O=C)NHCH₂-), 12.16 (1H, *s*, OH).

[1355] MS (API⁺) *m/z* 497 (M[Cl³⁵]+1)

[1356] HPLC_{방법 7} 92.0%/13.2 min

[1357] 실시예 26.5: 3-하이드록시-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조

[1358] 실시예 26.5.1: 3-하이드록시-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1359]

[1360]

실시예 6의 산물을 실시예 8.1에 기술된 조건 하에서 반응시켜, 원하는 산물을 수득하였다.

[1361]

¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) 4.43 (2H, *d*, *J*=6.0 Hz, NHCH₂), 5.15 (2H, *s*, CH₂O), 7.06 (2H, *t*, *J*=8.8 Hz, ArH), 7.28-7.51 (7H, *m*, ArH), 7.69 (1H, *d*, *J*=9.5 Hz, H9), 8.02 (1H, *dd*, *J*=1.7, 9.6 Hz, H8), 9.02 (1H, *d*, *J*=1.5 Hz, H6), 9.09 (1H, *t*, *J*=5.9 Hz, NHCH₂).

[1362]

MS (ESI⁺) *m/z* 482 (M [Br⁷⁹]⁺), 484 (M [Br⁸¹]⁺)

[1363]

실시예 26.5.2: 3-하이드록시-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-4*H*-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 4-플루오로-벤질아미드의 제조



[1364]

[1365]

실시예 26.5.1의 산물을 트리플루오로 아세트아미드를 이용하여 실시예 26.1.3에 기재된 조건 하에서 반응시켜, 원하는 화합물을 수득하였다(22 mg, 31%)

[1366]

¹H NMR (300 MHz, D6-DMSO) δ 4.49 (2H, *d*, *J*=6.0 Hz, -NH-CH₂-), 7.15 (2H, *m*, ArH), 7.42 (2H, *m*, ArH), 7.57 (1H, *d*, *J*=9.6 Hz, ArH), 7.83 (1H, *d*, *J*=9.6 Hz, ArH), 9.36 (1H, *dd*, *J*=1.8 Hz, ArH), 9.72 (1H, *bt*, O=C-NH-CH₂). 11.96 (1H, *s*, OH)

[1367]

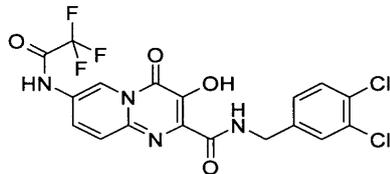
MS (ESI⁺) *m/z* 423 (M-1)

[1368]

HPLC_{방법 7} 96.7%/12.4 min

[1369]

실시예 26.6: 3-하이드록시-4-옥소-7-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-4*H*-피리도[1,2-*a*]피리미딘-2-카르복시산 3,4-디클로로-벤질아미드의 제조



[1370]

[1371]

실시예 26.5에 기술된 방법을 적용하여 원하는 화합물을 수득하였다.

[1372]

¹H NMR ((300 MHz, D6-DMSO) δ 4.49 (2H, *bd*, *J*=6.6 Hz, -(C=O)NHCH₂-), 7.34 (1H, *m*, ArH), 7.60 (3H, *m*, ArH), 7.89 (1H, *dd*, *J*=2.4, 9.9 Hz, ArH), 9.37 (1H, *d*, *J*=2.1 Hz, ArH), 9.75 (1H, *bt*, -(O=C)NHCH₂-), 12.14 (1H, *s*, OH). MS (ESI⁺) *m/z* 423 (M-1)

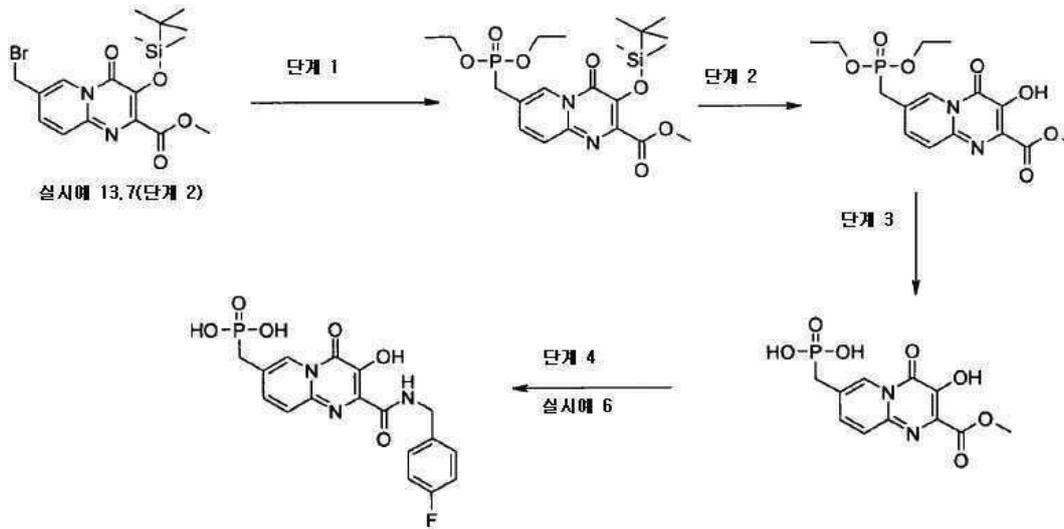
[1373]

MS (ESI⁻) *m/z* 473 (M[Cl³⁵]⁻)

[1374]

HPLC_{방법 7} 82.0%/13.7 min

[1375] 실시예 27.1: [2-(4-플루오로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-7-일메틸]-포스폰산의 제조



[1376]

[1377] 단계 1: (실시예 13.7(단계 2)의 산물 이용)

[1378] 실시예 13.7(단계 2)의 산물(347 mg, 0.81mmol)의 톨루엔(10 ml) 교반 용액에 트리에틸 포스파이트(268mg, 1.62mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류 가열한 다음 진공에서 건조물로 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 30:1)에 투입하여, 원하는 화합물을 수득하였다(373mg, 95%).

[1379] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.33 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.15 (d, $J = 21.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.16 (m, 4H), 7.55-7.68 (m, 2H), 8.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)

[1380] MS (ESI^+) m/z 507 ($\text{M}+23$)

[1381] 단계 2:

[1382] 단계 1의 산물(115 mg, 0.24 mmol)과 p-톨루엔설폰산(5 mg, 0.024 mmol)의 메탄올(5 mL) 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 진공 농축하여, 양으로 측정할 수 있는 조산물을 수득하였고, 이는 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1383] 단계 3:

[1384] 단계 2의 조산물을 아세트니트릴(4 mL)에 용해하고, 교반한 용액을 냉각(얼음/수조)하였다. 트리메틸실릴 요오드화물(191 mg, 0.97 mmol)을 점적한 후, 2시간 후에, 용액을 실온으로 승온하여 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 킨칭하고, 진공 농축하였다. 수득되는 잔사에 아세트니트릴(4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분간 초음파 분해하였다. 수득되는 고형물은 여과에 의해 모으고, 아세트니트릴로 행균 후, 진공 건조하여, 원하는 산물을 수득하였다(62 mg, 87%).

[1385] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 3.36 (d, overlapped, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.94 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H)

[1386] MS (ESI^-) m/z 313 ($\text{M}-1$)

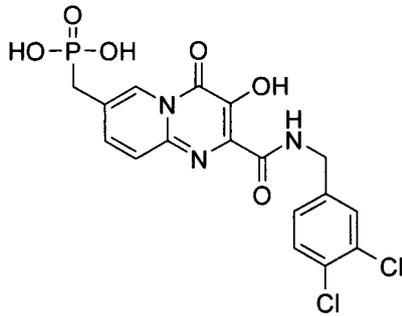
[1387] 단계 4:

[1388] 실시예 6에 기술된 방법을 적용하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1389] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 3.07 (2H, d, $J = 20.7$ Hz, $-\text{PCH}_2\text{Ph}-$), 4.49 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.15 (2H, m, ArH), 7.50 (4H, m, H7, H8 and 2 xArH), 8.58 (1H, s, H6), 9.74 (1H, bs, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 12.15 (1H, bs, OH)

[1390] MS (ESI⁻) *m/z* 406 (M-1)

[1391] 실시예 27.2: [2-(3,4-디클로로-벤질카르바모일)-3-하이드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-7-일메틸]-포스폰산의 제조



[1392] 실시예 27.1에 기술된 방법을 적용하여, 원하는 화합물을 수득하였다.

[1394] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 2.97 (2H, d, *J*=21.3 Hz, PCH₂), 4.49 (1H, d, *J*=5.4 Hz, CH₂NH), 7.49 (5H, m, H8, H9 and 2 x ArH), 8.58 (1H, bs, H6), 9.75 (1H, bs, CH₂NH), 11.8 (1H, bs, OH)

[1395] MS (ESI⁻) *m/z* 456 (M[Cl³⁵]-1)

[1396] 실시예 28 생물학적 분석

[1397] 본 발명의 화합물들을 하기 분석 기법을 이용하여 생물학적 활성에 대해 평가할 수 있었다.

[1398] 실시예 28.1 3' 프로세싱/가닥 이동 조합 분석(strand transfer combined assay):

[1399] 공개된(Ovenden et al. Phytochemistry. 2004 Dec;65(24):3255-9.) 바와 유사한 혼성 3'-프로세싱/가닥 이동 분석 과정을 이용할 수 있었다. 분석은 96웰 플레이트 포맷에 적용할 수 있었다. 간략하게는, 테스트할 화합물 400 ng을, 각 기질이 반대 가닥에 DIG 또는 Bio 텍이 있도록 Digoxigenin(DIG; 5'-ACTGCTAGAGATTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') 또는 바이오틴(5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGT-3')이 태깅된 어닐링된 U5 LTR 서열 올리고뉴클레오타이드로 구성된, 30nM 기질 DNA와 인큐베이션하였다. 반응은 37 °C에서 2시간 실시하였고, 3'프로세싱 및 가닥 이동 활성의 결과로서 생성되는 산물은 스트랩타비딘 플레이트에 결합되어, 항-DIG-알카리 포스파타제 접합체 및 p-니트로 페닐 포스페이트 기질을 이용하여 검출한다.

[1400] 실시예 28.2 가닥 이동 특이적인 분석:

[1401] 가닥 이동 특이적인 분석은, 미리-프로세싱된 LTR 말단(5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3')으로 표시되는 바이오틴화된 기질을 이용하는 것을 제외하고는, 상기 3'-프로세싱/가닥 이동 조합 분석과 유사한 포맷이다.

[1402] 올리고뉴클레오타이드 5'-바이오틴-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3' 및 5'-ACTGCTAGAGATTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-Dig-3'를 10 mM 트리스-Cl pH8.0, 100 mM NaCl, 2 mM EDTA 중에서 최종 농도 30 μM으로 어닐링하였다.

[1403] 각 반응액(40 μl)에는, 20 mM 트리스-Cl pH 7.5, 25 mM NaCl, 5 mM MnCl₂, 5 mM MgCl₂, 5 mM B-ME, 50 μg/mL BSA, 0.05% (v/v) 트윈-20을 포함하는 반응 완충액 중에, 30 nM 기질 DNA ad 400 ng 인테그라제가 함유되어 있다.

[1404] 화합물은 최종 반응 부피의 1/10으로 DMSO에 첨가하였다.

[1405] 반응액을 37 °C에서 2시간 인큐베이션한 다음, 33 mM 트리스-Cl pH 7.5, 664 mM NaCl, 16.6 mM EDTA, 0.166 mg/mL 초음파 분해한 살몬 정자 DNA를 포함하는 60 μl의 조절 완충액을 첨가하였다. .

[1406] 그런 후, 샘플을 스트랩타비딘으로 코팅된 플레이트로 이동시키고, 효소 반응 산물을 실온에서 1시간 동안 결합하도록 하였다

[1407] 이후, 플레이트는 3 x 5분 간 30 mM NaOH, 200 mM NaCl, 1 mM EDTA로 세정한 다음, 3 x 5분 간 2: 10 mM 트리스-Cl pH 8.0, 6 mM EDTA, 0.1 mg/mL 뉴클레아제 결핍 BSA로 세정하였다.

[1408] 항-디곡시제닌-포스파타제 Fab(Roche, 0.1IU/mL))를 세정 2 완충액으로 1/2000으로 희석한 다음, 각 웰에 넣고, 플레이트를 1시간 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다.

[1409] 플레이트를 TBS-트윈-20(0.1%)으로 3번 세정한 다음, TBS로 2번 세정하고, 기질(0.1M 트리스, pH 9.8 중의 1 mg/mL p-니트로페닐포스페이트) 100 μl을 첨가한 후, 충분히 발색될 때까지 플레이트를 인큐베이션하였다.

[1410] **실시예 28.3 HIV의 복제 저해**

[1411] 세포를 96웰 마이크로타이터 플레이트에 웰 당 2 μg/mL 폴리브렌(RF-10/2)이 포함된 RF-10(RF-10/2) 50 μl에 세포 50,000개씩 접종하였다. 화합물을 RF-10/2 중에 최종 농도의 4 x로 준비하여, 30 μl를 세포에 첨가하였다. 바이러스(40 μl, 1600 pfu의 RF-10/2)를 각 웰에 첨가하거나, 또는 음성 대조군과 분석 화합물의 세포 독성을 위해 40 μl RF-10/2에 첨가하였다. 24시간 후, 배지나 1x 화합물을 포함하는 배지 90 μl를 각 웰에 추가하였다. 감염한지 4일 후, 배지 100 μl을 각 웰에서 제거하고, 화합물이 첨가 또는 첨가되지 않은 신선한 배지로 교체하였다. 48시간 후, 상층액을 회수하여 세포의 p24 수준을 결정하였다. 상층액을 1/10,000로 희석하고, Vironostika p24 분석 키트를 이용하여 p24 수준을 분석하였다. EC₅₀은 약물 무첨가 대조군 대비 HIV p24의 생산을 50% 저해하는데 필요한 농도로 계산하였다.

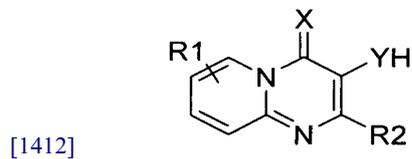
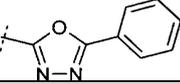
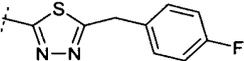
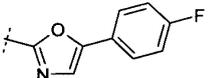
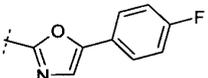
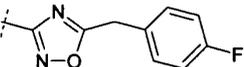


표 1

[1413]

X	Y	R1	R2	IC ₅₀	EC ₅₀	CC50(μM)
0	0	7-Br	CONHCH ₂ (4F-Ph)	++	+++	+
0	0	7-Me	CONHCH ₂ (4F-Ph)	++		NT
0	0	7-Me	CONHCH ₂ (3,4-C1Ph)	+++	+++	+
0	0	7-Me	CONHCH ₂ (3,4-C1Ph)	NT	+++	+
0	0	7-Me	CONHCH ₂ (4F-Ph)	NT	+++	+
0	0	7-Me		+	NT	NT
0	0	7-Me		+++	NT	NT
0	0	7-Me		+	NT	NT
0	0	7-Me		+++	NT	NT
0	0	7-Me		+++	NT	NT

[1414] N/A 해당 사항 없음

[1415] NT 테스트 안함

[1416] +++: 0.001 μM 내지 1 μM

[1417] ++ : 1 μM 내지 10 μM

[1418] + : > 1 μM

- [1419] 실시예 28.4 천연형 및 돌연변이형(Q148K) HIV 인테그라제에 대한 활성 비교
- [1420] 실시예 28.4.1 가닥 이동 분석:
- [1421] (Ovenden et al. *Phytochemistry*. 2004 Dec;65(24):3255-9.)에 공개된 내용과 유사하게 가닥 이동 분석 과정을 이용하였다. 간략하게는, 천연형 또는 약물 내성 돌연변이 효소 400 ng을 시험 화합물과 혼합하고, 30 nM 기질 DNA와 인큐베이션하였다. 기질 DNA는, 3' 말단이 프로세싱된 HIV DNA 말단을 모방하도록 설계되었으며, 각 기질이 DIG 또는 Bio 텍을 반대 가닥에 가지도록 디콕시제닌(DIG; 5'-ACTGCTAGAGATTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') 또는 바이오틴(5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3')으로 테깅된 U5 LTR 서열로 구성되어 있다. 반응은 37 °C에서 1시간 실시하였다. 가닥 이동 활성의 결과로서 생성되는 산물은 스트렙타비딘 플레이트에 결합되어, 항-DIG-알카리 포스파타제 접합체 및 p-니트로 페닐 포스페이트 기질을 이용하여 검출한다.
- [1422] 도 1은 예로서 천연형 인테그라제와 Q148K 변이를 가지고 있는 인테그라제에 대한 선별 화합물의 가닥 이동 분석 결과를 나타낸다.
- [1423] 실시예 28.4.2 돌연변이 효소:
- [1424] HIV 인테그라제는, 부위 특이적인 돌연변이 유발을 이용하여 대부분의 HIV-1 *gag* 및 *pol* 서열을 포함하고 있는 서플 벡터(pGEM) 내에서 돌연변이를 유발하여, 공지된 인테그라제 저해제에 대한 내성을 부여하는 것과 같이 공개된 인테그라제 서열을 제조하였다. 이는, Q148K와 같은 돌연변이를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 그 후, 인테그라제 코딩 영역을 PCR하고 박테리아 발현 벡터로 클로닝하였다. 원하는 돌연변이(들)의 특이적인 도입은 서열 분석으로 검증하였고, 단백질을 발현시켜 정제하여 가닥 이동 분석에 사용하였다.
- [1425] 본 명세서 전체에서 용어 "포함한다(comprise)", 또는 "포함한다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 언급된 요소, 정수 또는 단계나, 또는 요소, 정수 또는 단계들의 그룹을 포함하지만, 그의 어떠한 요소, 정수 또는 단계나, 또는 요소, 정수 또는 단계들의 그룹도 배제하지 않는 것으로 이해된다.
- [1426] 본 명세서에서 언급된 모든 공개 문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 행위, 재료, 장치, 논문 등은 본 발명의 배경을 설명하기 위한 목적으로만 논의된다. 상기한 모든 것들은, 이 건 출원의 우선일 이전에 호주나 또는 다른 곳에 존재하는 바와 같이, 종래 기술 배경의 일부분을 형성하거나 또는 본 발명과 관련된 분야의 일반적인 지식인 것으로 용인하는 것으로 인정되는 것은 아니다.
- [1427] 당업자라면 넓게 설명된 본 발명의 사상 또는 범위로 부터 이탈되지 않는 범위내에서 구체적인 구현예로 나타낸 바와 같이 본 발명에 수많은 변형 및/또는 수정을 가할 수 있을 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명의 구현예는 모든 측면에서 예시적이며 비제한적인 것으로 간주된다.
- [1428] **참고문헌**
- [1429] Tisler, M. and Zupet, R., *Organic Preparations and Procedures International*, 22(4), 1990, 532-534.
- [1430] Vompe A.F. & Turitsyna N.F., *J.Gen.Chem.of the USSR*, 1957, 27, 3318-3325.
- [1431] Martinez-Barrasa V., Delgado F., Burgos C., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L. & Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 2000, 56, 2481-2490.
- [1432] Carceller R., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L., Alvarez-Builla J., Fajardo M., Gomez-Sal P. & Gago F., *Tetrahedron*, 1994, 50(17), 4995-5012.
- [1433] Burgos C., Delgado F., Garcia-Navio J.L., Izaquierdo M.L. & Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 1995, 51(31), 8649-8654.
- [1434] de la Rosa R., Martinez-Barrasa V., Burgos C. & Alvarez-Builla J., *Tet.Let.*, 2000, 41, 5837-5840.
- [1435] Behrman E.J., Kiser R.L., Garas W.F., Behrman E.C. & Pitt B.M., *J.Chem.Res.(M)*, 1995, 1051-1063.

도면

도면1

		18/06/2007 Assay 1		20/06/2007 Assay 2		Average	SD	
		IC50 (uM)	%@100uM	IC50 (uM)	%@100uM			
P1	AVX15504		0.5	86	1	94	0.73	0.31
Wild type	AVX15504		0.42	89	1	95		
	AVX15507		0.3	90	0.6	95	0.52	0.16
	AVX15507		0.68	90	0.49	95		
	AVX15567		0.18	94	0.2	96	0.15	0.05
	AVX15567		0.11	93	0.1	96		
	AVX15670		5	93	0.9	88	2.55	1.94
	AVX15670		3.2	94	1.1	89		
	AVX14713		0.065	94	0.16	92	0.10	0.04
	AVX14713		0.07	93	0.11	93		
	AM839		4	97	1.6	97	1.97	1.43
	AM839		1.6	98	0.66	97		
P2	AVX15504		1.4	77	5	74	3.63	2.22
Q148K	AVX15504		2.1	75	6	75		
	AVX15507		0.1	84	0.8	84	0.44	0.34
	AVX15507		0.22	82	0.65	87		
	AVX15567		0.009	85	0.08	88	0.04	0.03
	AVX15567		0.01	87	0.05	88		
	AVX15670		4.3	69	23	60	13.65	10.80
	AVX15670		4.3	70	23	59		
	AVX14713		0.1	90	1	88	0.50	0.42
	AVX14713		0.2	90	0.69	87		
	AM839		10	72	38	52	17.00	14.09
	AM839		8	76	12	77		
	AVX14713		80	84	20	86		
	AVX14713		290	86	400	70		