

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 471/04

(45) 공고일자 1995년07월27일
(11) 공고번호 95-008313

(21) 출원번호	특1989-0001943	(65) 공개번호	특1989-0013015
(22) 출원일자	1989년02월18일	(43) 공개일자	1989년09월20일
(30) 우선권주장	036130/88 1988년02월18일 일본(JP)		
(71) 출원인	시오노기세이야쿠 가부시끼가이샤 요시또시 가즈오 일본국 오오사까시 쥬오구 도쇼오마찌 3쥬메 1방 8고		
(72) 발명자	마쓰따니 시게루 일본국 오오사까 사카이시 자야마다이 2-1-9-304 미즈시마 유키오 일본국 오오사까 이바라끼시 덴노오 2-6-H906		
(74) 대리인	이준구		

심사관 : 이병현 (책자공보 제4063호)

(54) 복소환 화합물 및 항게양제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

복소환 화합물 및 항게양제

[발명의 상세한 설명]

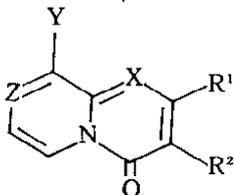
본 발명은 우수한 항게양 작용을 나타내는 신규 복소환 화합물에 관한 것이다.

위 보호 작용을 갖는 화합물은 예를들면, 미합중국 특허 제3070623호 및 미합중국 특허 제4335048호에 기재되어 있다. 또한, 피리도피리미딘 고리를 갖는 화합물은 미합중국 특허 제4457932호 및 유럽 특허 공고 제A-218423호에 기재되어 있다.

본 출원 이전에, 본 발명자들은 강력한 위 보호 활성을 갖는 피리도피리미딘 고리를 갖는 일련의 화합물이 기재된 유럽 특허 공고 A-218423호를 출원하였다. 그중 몇가지는 고리중 9-위치에 방향족 복소환기를 갖는다. 한편, 본 발명은 한가지 국면으로 피리도피리미딘-형 화합물을 포함하는데, 그중 몇가지는 또한 복소환기를 갖는다. 그러나, 본 발명의 복소환기는 모르폴리노카르보닐, 피페라지노카르보닐 또는 티오모르폴리노카르보닐과 같은 지방족이므로, 이런 면에서 종래 기술의 것과는 다르다. 또한, 본 발명의 화합물은 알칼리에서 더 안정하며 더 장시간에 걸쳐 더욱 강력한 활성을 나타낸다.

본 발명은 하기 일반식 (I)의 우수한 항게양 활성을 갖는 복소환 화합물 또는 그의 제약학상 허용 가능한 신부가염에 관한 것이다.

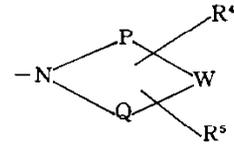
[화학식 1]



(I)

[식중, R¹ 및 R²는 각각 동일하거나 다르며, 수소, C₁~C₄ 알킬, 시아노, 테트라졸릴, 카르복시 또는 C₁~C₄ 알킬옥시카르보닐이고 ; X는 Z는 각각 동일하거나 다르며, CH 또는 N이고 ; Y는 C₁~C₄

알킬티오, -CH₂ SAR, -S-S-Ar, -SCOR³, -SCH₂R³ 또는 -SC(=NOH)Ar이다. (여기에서, Ar은 임의로 치환된



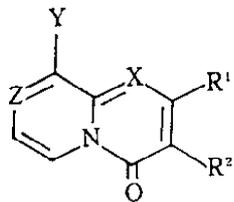
페닐, 임의로 치환된 티에닐 또는 $C_1\sim C_4$ 알킬옥시 카르보닐이고 ; R^3 는 또는 $-NR^6R^7$ 이다.

(여기에서, 임의의 P, Q 및 W에 결합될 수 있는 R^4 및 R^5 는 각각 동일하거나 다르며, 수소, 임의로 치환된 $C_1\sim C_4$ 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이거나 R^4 및 R^5 가 함께 축합 벤젠 고리를 형성할 수 있으며 ; P 및 Q는 각각 동일하거나 다르며, $C_1\sim C_4$ 알킬렌이고 ; W는 단일결합 또는 $-O-$, $-S-$ 또는 임의로 치환된 $-NH-$ 이고 ; R^6 및 R^7 은 각각 동일하거나 다르며, $C_1\sim C_4$ 알킬이다.)

(단, Y가 $-SCONR^6R^7$ 일때 R^1 은 수소이어야 하며 R^2 는 테트라졸릴 또는 시아노이어야 한다)].

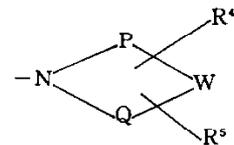
더 적은 부작용을 갖고 강화된 항궤양 활성을 나타내는 화합물의 개발이 요망되었었다. 본 발명자들은 우수한 항궤양 활성을 나타내는 화합물(1) 또는 그의 염을 발견하였다. 그리하여 본 발명이 확립되었다. 본 발명은 하기 일반식(1) 또는 그의 제약학상 허용가능한 산부가염에 관한 것이다.

[화학식 1]



(1)

[식중, R^1 및 R^2 는 각각 동일하거나 다르며, 수소, $C_1\sim C_4$ 알킬, 시아노, 테트라졸릴, 카르복시 또는 $C_1\sim C_4$ 알킬옥시카르보닐이고 ; X는 Z는 각각 동일하거나 다르며, CH 또는 N이고 ; Y는 $C_1\sim C_4$ 알킬티오, $-CH_2SAr$, $-S-S-Ar$, $-SCOR^3$, $-SCH_2R^3$ 또는 $-SC(=NOH)Ar$ 이다. (여기에서, Ar은 임의로 치환된



페닐, 임의로 치환된 티에닐 또는 $C_1\sim C_4$ 알킬옥시 카르보닐이고 ; R^3 는 또는 $-NR^6R^7$ 이다.

(여기에서, 임의의 P, Q 및 W에 결합될 수 있는 R^4 및 R^5 는 각각 동일하거나 다르며, 수소, 임의로 치환된 $C_1\sim C_4$ 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이거나 R^4 및 R^5 가 함께 축합 벤젠 고리를 형성할 수 있으며 ; P 및 Q는 각각 동일하거나 다르며, $C_1\sim C_4$ 알킬렌이고 ; W는 단일결합 또는 $-O-$, $-S-$ 또는 임의로 치환된 $-NH-$ 이고 ; R^6 및 R^7 은 각각 동일하거나 다르며, $C_1\sim C_4$ 알킬이다.)

(단, Y가 $-SCONR^6R^7$ 일때 R^1 은 수소이어야 하며 R^2 는 테트라졸릴 또는 시아노이어야 한다)].

본 명세서 중에서, $C_1\sim C_4$ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸, 이소부틸, 3차-부틸 등을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 $C_1\sim C_4$ 알킬이다.

임의로 치환된 페닐은 치환기가 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로겐, $C_1\sim C_4$ 알콕시, $C_1\sim C_4$ 알콕히카르보닐, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸을 포함하는 치환 또는 비치환 페닐이다. 페닐은 1 또는 2개의 이들 치환기로 치환될 수 있다.

임의로 치환된 티에닐은 치환기가 $C_1\sim C_4$ 알킬을 포함하는 치환 또는 비치환 티에닐이다.

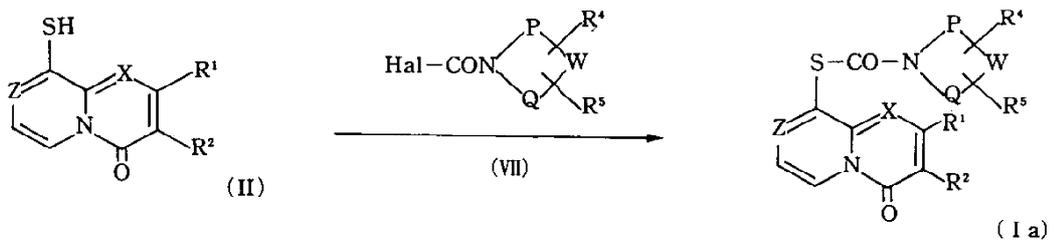
임의로 치환된 알킬은 치환기가 할로겐, 이소프로필카르바모일 또는 메틸렌디옥시로 치환될 수 있는 페닐을 포함하는 치환 또는 비치환 알킬이다.

임의로 치환된 $-NH-$ 는 치환 또는 비치환 $-NH-$ 이고, R^4 또는 R^5 는 거기에 치환될 수 있다.

복소환 화합물(1)은 하기 방법에 따라 제조할 수 있다.

[방법 A]

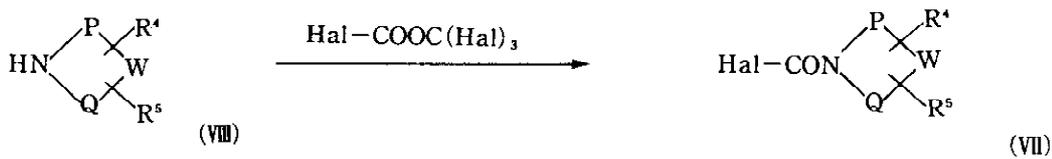
[반응식 1]



(식중, Hal은 할로겐이고, R¹, R², R⁴, R⁵, P, Q, W, X 및 Z는 상기 정의와 동일하다.)

9-메르캅토 화합물(II)을 적절한 용매내 10~100℃, 바람직하게는 실온 부근의 온도(10~30℃)에서 10분~10시간 동안, 필요하다면 염기의 존재하에서 카르바모일 할로겐화물(VII)과 반응시켜 목적물질(I a)을 수득한다. 반응에 사용되는 카르바모일 할로겐화물(VII)은 상응하는 아민(VIII)을 트리클로로메틸 클로로포르메이트와 같은 카르바모일 화제와 적절한 용매내에서 반응시켜, 수득한다.

[반응식 2]



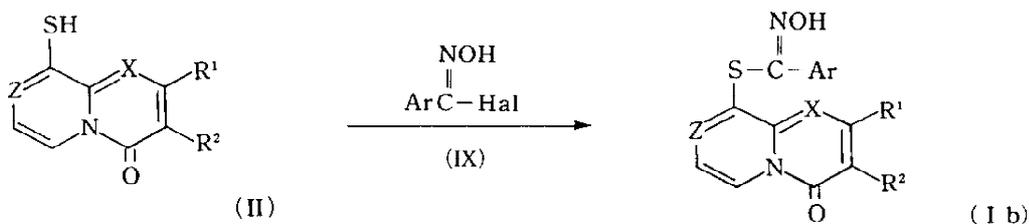
(식중, Hal, R⁴, R⁵, P, Q 및 W는 상기 정의와 동일하다.)

반응에 사용되는 염기로는, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수소화나트륨과 같은 무기 염기 및 트리에틸아민, 이소프로필에틸아민, N-에틸피롤리딘, N-에틸피페리딘, 모르폴린, 피리딘등과 같은 유기 염기를 예로 들 수 있다.

반응에 사용되는 용매로는, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 또는 사염화 탄소와 같은 할로겐화 탄화수소, 시클로펜탄, 시클로hexan 또는 n-hexan과 같은 탄화수소 ; 벤젠 ; 에틸 아세테이트 ; 아세토니트릴 ; 테트라히드로푸란 ; 헥사메틸포스포르 트리아미드 ; 디메틸 포름아미드 ; 디메틸아세트아미드 또는 디메틸 술폰시드 및 아세톤, 메틸에틸케톤과 같은 케톤 등을 예로 들 수 있다.

[방법 B]

[반응식 3]



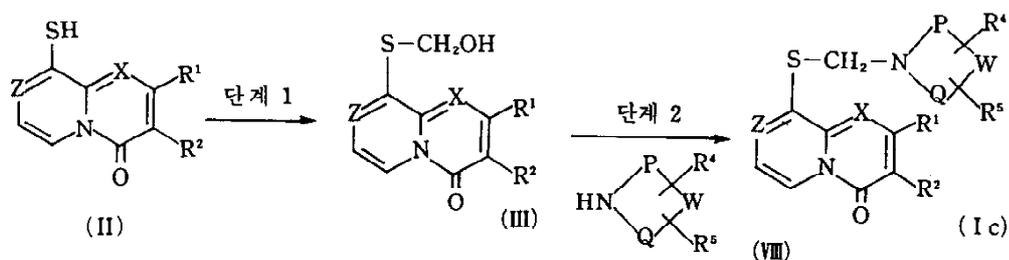
(식중, Ar, Hal, R¹, R², X 및 Z는 상기 정의와 동일하다.)

9-메르캅토 화합물(II)을 아릴히드록시모일 할로겐화물(ZX)과 건조 메틸렌 클로라이드내 냉각 온도(예, -50~10℃)에서 수십분~수시간 동안 염기 존재하에서 반응시켜, 목적물질(I b)을 수득한다.

반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 유기 염기 및 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨과 같은 무기 염기를 예로 들 수 있다.

[방법 C]

[반응식 4]



(식중, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , P, Q, X, Z 및 W는 상기 정의와 동일하다.)

[단계 1]

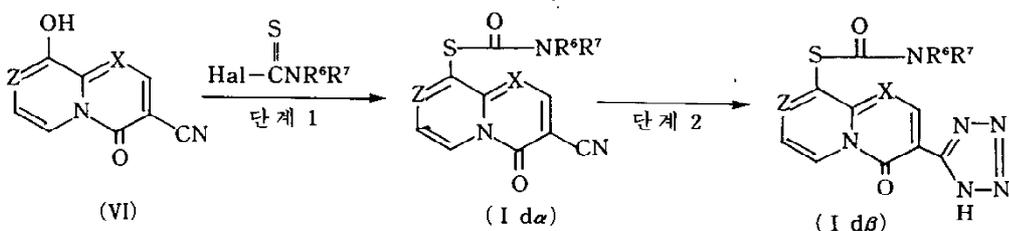
9-메르캅토 화합물(II)을 포름알데히드와 적절한 용매내 80~200°C, 바람직하게는 90~100°C에서 1~10 시간 동안 질소 대기하에서 반응시켜, 화합물(III)을 수득한다. 반응에 사용되는 용매로는, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소 ; 시클로펜탄, 시클로헥산, n-헥산과 같은 탄화수소 ; 또는 벤젠 ; 에틸아세테이트 ; 아세토니트릴 ; 테트라히드로푸란 ; 및 아세톤, 메틸에틸케톤과 같은 케톤 등을 예로 들 수 있다.

[단계 2]

수득된 화합물(III)을 아민(VIII)과 테트라히드로푸란, 메틸렌클로라이드 등과 같은 적절한 용매내에서 수시간 동안 황산마그네슘과 같은 탈수제의 존재하에서 반응시켜, 목적 화합물(Ic)을 수득한다.

[방법 D]

[반응식 5]



(식중, Hal, R^6 , R^7 , X 및 Z는 상기 정의와 동일하다.)

[단계 1]

화합물(VI)을 디알킬티오카르바모일 할로겐화물과 적합한 용매내, 약 10~100°C, 바람직하게는 실온 부근의 온도(10~30°C)에서 10분~10시간 동안 염기 존재하에서 반응시킨 후, 약 100~250°C에서 가열하여, 목적 화합물(I dα)을 수득한다.

반응에 사용되는 염기로는, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수소화나트륨과 같은 무기 염기 및 트리에틸아민, 이소프로필에틸아민, N-메틸피롤리딘, N-에틸피페리딘, 모르폴린 또는 피리딘과 같은 유기 염기를 예로 들 수 있다.

반응에 사용되는 용매로는, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소 ; 시클로펜탄, 시클로헥산 또는 n-헥산과 같은 탄화수소 ; 벤젠 ; 에틸 아세테이트 ; 아세토니트릴 ; 테트라히드로푸란 ; 아세톤, 메틸에틸케톤과 같은 케톤 등을 예로 들 수 있다.

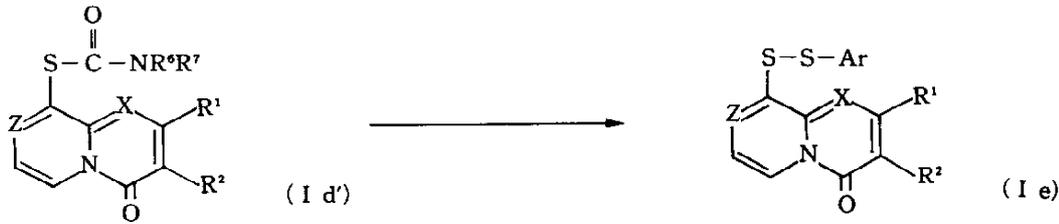
[단계 2]

수득한 화합물(I dα)을 이전에 염화 알루미늄과 아지드화 나트륨과의 냉각하의 반응에 의해 제조된 $Al(N_3)_3$ 과 10~약 100°C의 온도에서 약 10~20시간 동안 반응시켜, 목적화합물(I dβ)을 수득한다.

반응에 사용되는 용매로는, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 메틸렌클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소 ; 벤젠 ; 테트라히드로푸란 ; 아세토니트릴 등을 예로 들 수 있다. 또한, 반응은 루이스산과 같은 산 촉매를 첨가함으로써 촉진될 수 있다.

[방법 E]

[반응식 6]



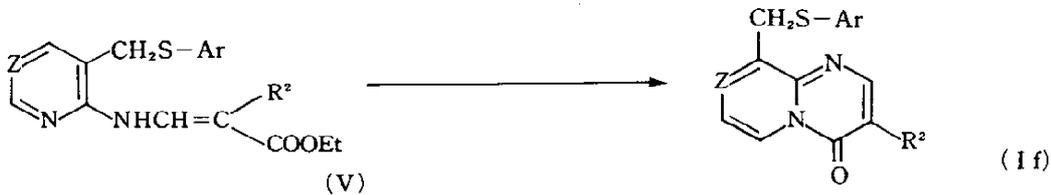
(식중, Ar, R¹, R², R⁶, R⁷, X 및 Z는 상기 정의와 동일하다.)

화합물(I d')을 술페닐 할로겐화물과 적절한 용매내 10~100°C, 바람직하게는 실온 부근의 온도에서 10분~10시간 동안 아연 할로겐화물의 존재하에서 반응시켜, 목적 화합물(I e)을 수득한다.

반응에 사용되는 용매로는, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소 ; 시클로펜탄, 시클로헥산, n-헥산 또는 벤젠과 같은 탄화수소 ; 에틸 아세테이트 ; 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란을 예로 들 수 있다.

[방법 F]

[반응식 7]



(식중, Ar, R² 및 Z는 상기 정의와 동일하다.)

화합물(V)을 적절한 용매내, 산 촉합제의 존재하에서 축합 반응시켜, 목적 화합물(I f)을 수득한다.

산 촉합제에는 예를들면, 다중인산, 아세트산 또는 프로피온산과 같은 알카노산 및 그의 혼합물이 포함된다.

방법 A에서 예시된 것과 동일한 용매를 이 반응에서 사용할 수 있다.

본 발명의 목적 화합물(I)은 그의 제약학적 허용 가능한 염으로 전환시킬 수 있다. 치환기의 종류에 따라서, 그것을 알칼리금속염(리튬, 나트륨 또는 칼륨염), 알칼리토금속염(칼륨 또는 마그네슘염)으로 전환시킬 수 있다. 또한, 목적 화합물은 종종 산 부가염으로 전환시킬 수 있다. 이 경우에, 여기에서 사용할 수 있는 산으로는 염산, 브롬화수소산 또는 인산과 같은 무기산, 및 아세트산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 시트르산, 말산, 아디프산 또는 숙신산과 같은 유기산을 언급할 수 있다.

본 발명의 목적 화합물(I) 및/또는 그의 제약학적 허용 가능한 염을 인간 또는 동물에 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 예를들면, 화합물(I)을 정제, 입제, 분제, 캡슐 또는 액체 형태로 경구투여, 또는 주사제 또는 좌제 형태로 비경구 투여한다. 이 제제는 공지된 방법에 따라서 부형제, 결합제, 붕해제, 유허제, 안정제, 교미제, 현탁제, 분산제, 용해제 및 방부제와 같은 부가제를 사용하여 제조한다. 부형제에는 예를들면 락토스, 슈크로스, 전분, 셀룰로스, 소르비트 등이 포함된다. 결합제에는 아라비아고무, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 등이 포함된다. 유허제에는 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리카겔 등이 포함된다.

본 발명의 목적 화합물(I)을 소화성 궤양의 치료에 사용할때, 그것을 성인에게 100~500mg, 바람직하게는 20~100mg의 투여량으로 1일 1회 또는 수회에 나누어 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.

하기 실시예, 참고예 및 제조예는 본 발명의 실질적 실시양태를 명백히 하기 위해 제시한다. 실시예, 참고예 및 표에서 사용되는 약어는 하기 의미를 갖는다.

Me : 메틸

Et : 에틸

TCF : 트리클로로메틸 클로로포르메이트

Et₃N : 트리에틸아민

THF : 테트라히드로푸란

EtOH : 에탄올

ZnCl₂ : 염화아연

t-Bu : 3차-부틸

n-BuLi : n-부틸리튬

DMF : 디메틸포름아미드

EMM : 디에틸 에톡시메틸렌말로네이트

n-Bu₃P : n-부틸포스핀

DMAP : 4-디메틸아미노피리딘

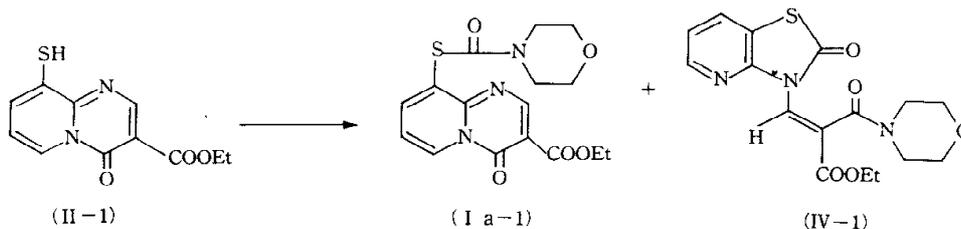
n-PrSH : n-프로필메르캅탄

HMPA : 헥사메틸포스포트리아미드

[실시예 1]

3-에톡시카르보닐-9-(4-모르폴리노카르보닐티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘 (I a-1)

[반응식 8]



40ml의 건조 메틸렌 클로라이드중의 1.0g(4 밀리몰)의 3-에톡시카르보닐-9-메르캅토-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘 (II-1)의 용액에 0.24ml(2 밀리몰)의 트리클로로메틸 클로로포르메이트를 첨가하고, 수득된 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 실온에서 농축시킨다. 잔류물에 60ml의 건조 메틸렌 클로라이드, 0.77ml(44밀리몰)의 디이소프로필 에틸아민 및 0.37ml(44 밀리몰)의 모르폴린을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 N-HCl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 물의 순으로 세척한다. 유기층을 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 유거한다. 잔류물을 소량의 에틸 아세테이트로 세척하여, 197mg의 조 생성물 I a-1을 수득한다. 모액을 증발 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 에틸 아세테이트)하여, 75mg의 조 생성물 I a-1 및 387mg의 IV-1을 수득한다. 조 생성물 I a-1을 합하고, 글로로포름-n-헥산에서 재결정하여, 157mg의 순수한 생성물 I a-1을 수득한다.

융점 191~194°C(분해)

I a-1의 원소분석 C₁₆H₁₇N₃O₅S · 1/5H₂O :

계산치(%) : C ; 52.36, H ; 4.78, N ; 11.45, S ; 8.74.

실측치(%) : C ; 52.35, H ; 4.72, N ; 11.24, S ; 8.74.

조 IV-1을 에틸 아세테이트에서 재결정하여 145mg의 순수한 생성물 IV-1을 수득한다.

IV-1의 원소분석 C₁₆H₁₇N₃O₅S :

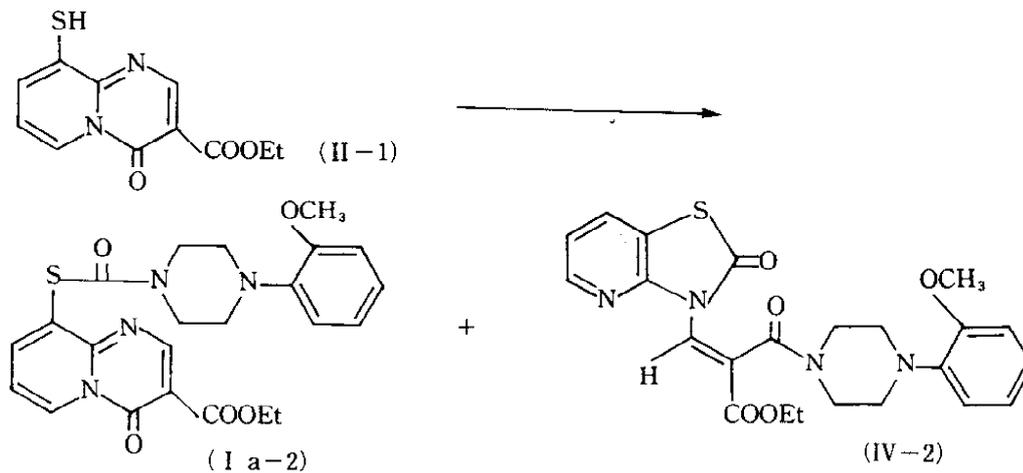
계산치(%) : C ; 52.88, H ; 4.72, N ; 11.56, S ; 8.82.

실측치(%) : C ; 52.79, H ; 4.80, N ; 11.42, S ; 8.83.

[실시예 2]

3-에톡시카르보닐-9-[(1-(2-메톡시페닐) 피페라진-4-일) 카르보닐티오]-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘 (I a-2)

[반응식 9]



40ml의 건조 메틸렌 클로라이드중의 1.0g(4 밀리몰)의 3-에톡시카르보닐-9-메르캅토-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘(II-1)의 용액에 0.24ml(2 밀리몰)의 트리클로로메틸 클로로포르메이트를 첨가하고, 수득된 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 대기압하 실온에서 농축시킨다. 잔류물에 60ml의 건조 메틸렌 클로라이드, 0.77ml(44밀리몰)의 4-(2-메톡시페닐) 피페라진을 병냉하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 한시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 N-HCl, 포화 수성 NaHCO_3 및 물의 순으로 세척하고, 유기층을 건조시킨 후, 감압하에서 농축한다. 1.94g의 오일 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 에틸 아세테이트)하여, 45mg의 Ia-2(클로로포름-n-헥산에서 재결정, 융점 : 14~156 $^{\circ}\text{C}$) 및 516mg의 IV-2(에틸아세테이트에서 재결정, 융점 : 151~153 $^{\circ}\text{C}$)을 수득한다.

Ia-2의 원소분석 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$:

계산치(%) : C ; 58.96, H ; 5.16, N ; 11.96, S ; 6.84.

실측치(%) : C ; 59.04, H ; 5.38, N ; 11.54, S ; 6.82.

Ia-2의 원소분석 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$:

계산치(%) : C ; 58.96, H ; 5.16, N ; 11.96, S ; 6.84.

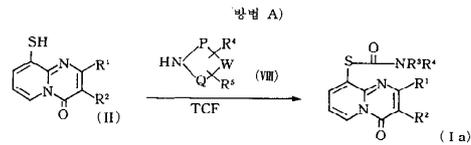
실측치(%) : C ; 58.99, H ; 5.19, N ; 11.79, S ; 6.85.

[실시예 3~4]

건조 메틸렌 클로라이드(a ml의 용매) 중의 치환 메르캅토 화합물(II) 용액에 트리클로로메틸 클로로포르메이트를 첨가하고, 용액을 실온에서 10~30분(h_1 : 반응시간) 동안 교반한다. 용매를 대기압하에서 증발시킨다. 잔류물에 건조 메틸렌클로라이드(b ml의 용매)를 첨가한 후, 적절한 아민을 염기의 존재하 또는 부재하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5~2.5시간(h_2 : 반응시간) 동안 교반한다. 반응 혼합물을 N-HCl, 포화수성 NaHCO_3 및 물의 순으로 세척한다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 적절한 용매에서 재결정하거나 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적 생성물(Ia)을 수득한다.

화합물(Ia)을 제조하기 위한 반응 조건(반응물의 구조 및 그의 양, 용매의 종류, 반응시간) 및 수득된 목적 화합물(Ia)의 구조 및 물리적 상수(융점, 원소분석)를 표1에 상세히 제시한다.

[표 1]

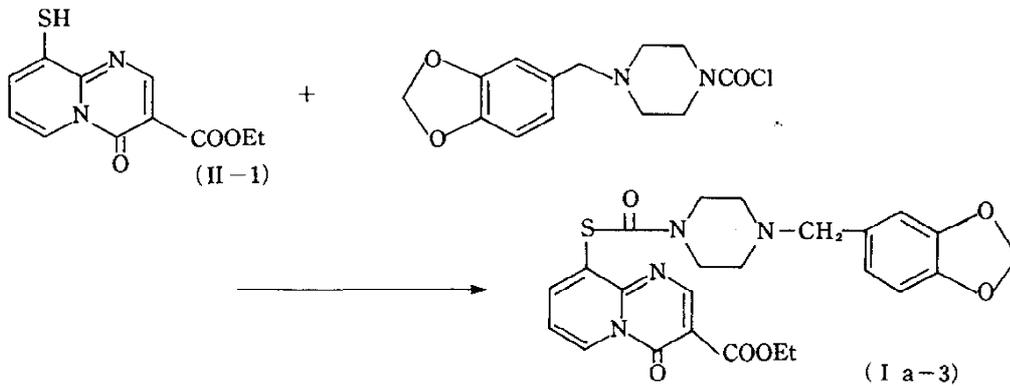


실시예 번호	R ¹	R ²	HN-P-R ⁴ Q-W-R ⁵ (VIII)	양				용매 (ml)		반응시간		생성물 (수율, %)	용점 (°C)	분자식	원소분석 (%) 상단 : 실측치 하단 : 계산치			
				III (g)	VIII (g)	TCF (ml)	Et ₃ N (ml)	(a) (ml)	(b) (ml)	h ₁ (분)	h ₂ (시간)				C	H	N	S
3	COOEt	CH ₃		1.0	0.33	0.23	-	40	60	30	2.0	Ia (9.7)	130-132	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	54.01 54.10	5.10 5.07	11.05 11.13	8.57 8.50
4	H	COOEt		1.0	0.44	0.24	0.55	40	60	10	2.5	Ia (15.5)	187-189	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ S ₂	50.66 50.64	4.50 4.52	10.92 11.07	16.78 16.90

[실시예 5]

3-에톡시카르보닐-9-[(4-피페로닐피페라진-1-일) 카르보닐티오]-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘 (Ia-3)

[반응식 10]



30ml의 건조 테트라히드로푸란중의 0.48ml(4 밀리몰)의 트리클로로메틸 클로로포르메이트 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙수로 냉각하고, 10ml의 건조 테트라히드로푸란중의 1.8g(8밀리몰)의 용액에 피페로닐피페라진 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 5ml의 테트라히드로푸란중의 3.3ml(24 밀리몰)의 트리에틸아민 용액을 빙수로 냉각하면서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물에 고형의 1.0g(4 밀리몰)의 9-메르캅토 화합물(II-1)을 한번에 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한다. 수득된 현탁액을 여과하여 침전물을 제거한다. 여액을 감압하에서 농축시켜, 3.66g의 조 생성물을 수득하고, 실리카겔 크로마토그래피(용리액 : 에틸 아세테이트)시켜, 1.4g(70.6%)의 표제 화합물(Ia-3)을 수득한다.

용점 159~161°C(클로로포름-n-헥산)

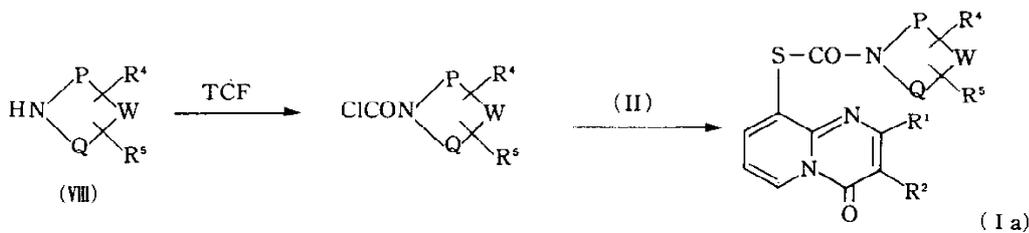
C₂₄H₂₄N₄O₆S · 1/5H₂O :

계산치(%) : C ; 57.63, H ; 4.92, N ; 11.20, S ; 6.41.

실측치(%) : C ; 57.64, H ; 4.49, N ; 11.05, S ; 6.59.

[실시예 6~21]

[반응식 1]

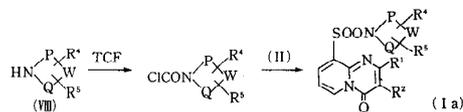


건조 테트라히드로푸란중의 트리클로로메틸 클로로포르메이트 용액을 60°C에서 1~3시간(반응시간 : h₁) 동안 가열한다. 수득된 혼합물을 빙수로 냉각하고, 5ml의 건조 테트라히드로푸란중의 적절한 아민(VIII) 용액을 적가한다. 그런후, 반응 혼합물을 실온에서 1~2.5시간(반응시간 : h₂) 동안

교반한다. 5ml의 건조 테트라히드로푸란중의 트리에틸아민 용액을 빙냉하에서 혼합물에 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5~1시간(반응시간 : h₃) 동안 교반한다. 그런 후, 치환-9-메르캅토 화합물(II)을 고품으로 가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 3~117시간(반응시간 : h₄) 동안 교반한다. 수득된 현탁액을 여과하고, 침전물을 여과한다. 여액을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시켜, 표제 화합물(I a)을 수득한다.

화합물(I a)을 제조하기 위한 반응조건(반응물의 구조 및 그의 양, 용매, 반응시간) 및 수득된 목적 화합물(I a)의 구조 및 물리적 상수(융점, 원소분석)를 표2에 상세히 제시한다.

[표 2]



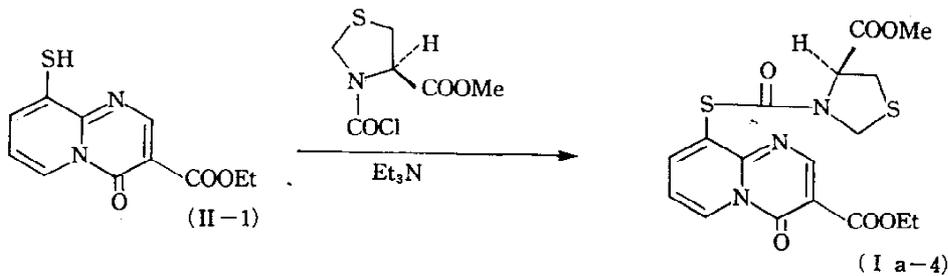
실시예 번호	R ¹	R ²	 (VIII)	양				용매 THF (ml)	반응시간 (시간)				생성물 (수율) (%)	용점 (°C)	분자식	원소분석(%)			
				II (g)	VIII (ml)	TCF (ml)	Et ₃ N (ml)		h ₁	h ₂	h ₃	h ₄				C	H	N	S
6	H	H		1,0	2,1	0,67	4,6	30	1	1	1	68	36,1	152-154	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	55,38 55,51	5,97 5,95	17,86 17,98	8,11 8,23
7	H	H		1,0	1,13	0,67	4,6	30	2	1,5	0,5	18	49,6	181-184	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂ · 1/10H ₂ O	50,45 50,50	4,29 4,30	13,51 13,59	20,61 20,74
8	H	H		1,0	1,7	0,67	4,6	30	1,5	1	0,5	19	91,3	164-166	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	57,25 57,44	3,75 3,69	11,78 11,82	17,94 18,04
9	H	H		1,0	0,98	0,67	4,6	30	2,5	1	1	20	89,3	167-169	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	53,53 53,59	4,54 4,50	14,36 14,43	11,19 11,01
10	H	H		1,0	1,3	0,67	4,6	30	1	2	1	20	79,4	233-235	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	63,34 63,14	4,16 4,05	12,96 13,00	9,82 9,92
11	H	H		1,0	2,2	0,67	4,6	50	1	1	0,5	3	10,3	173-174	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	60,33 60,59	5,16 5,09	13,90 14,13	7,87 8,09
12	H	H		1,0	3,2	0,67	4,6	30	1	5	1	20	-100	10um	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ SCl	M ^c (m/c) 490			

13	H	COOEt		1,0	0,79	0,48	3,3	30	2	1	1	18	69,9	153-155	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	56,33 56,49	5,32 5,30	11,58 11,63	8,86 8,87	
14	H	COOEt		1,0	0,63	0,48	3,3	30	2	1	1	17	88,3	188-190	$C_{16}H_{17}N_2OS_2$	49,11 49,30	4,31 4,14	11,42 11,50	17,38 17,55	
15	H	COOEt		1,0	1,0	0,48	3,3	30	2	1	1	19	99	162-164	$C_{21}H_{21}N_3O_2S$	61,59 61,60	4,74 4,68	10,15 10,26	7,67 7,83	
16	H	COOEt		1,0	0,67	0,48	3,3	30	3	1	1	90	16,2	215-216	$C_{16}H_{19}N_3O_2S$ $\cdot 1/5H_2O$	54,69 54,75	4,84 5,00	11,76 11,97	8,90 9,14	
17	H	H		1,0	0,88	0,67	4,6	30	1,5	1	1	18	80,6	189-192	$C_{16}H_{19}N_2OS_2$ $\cdot 1/5H_2O$	48,41 48,53	3,86 3,87	14,11 14,15	21,86 21,60	
18	H	H		1,0	1,1	0,67	4,6	30	2	1	1	18	96,1	96,0-97,0	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	58,13 58,11	5,21 5,22	14,47 14,52	11,07 11,08	
19	H	H		1,0	0,94	0,67	4,6	30	2,5	1	1	15	99,7	149-151	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	56,69 56,71	4,78 4,76	15,05 15,26	11,38 11,65	
20	H	COOEt		1,0	0,98	0,48	3,3	30	3	1	0,5	18	85		시스 148-150 트랜스 149-151	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$ $C_{17}H_{19}N_3O_2S$	55,16 55,23	5,42 5,41	10,61 10,74	8,10 8,19
21	H	COOEt		0,5	0,46	0,24	1,2	15	2	1	1	17	56,9	157-159	$C_{19}H_{21}N_3O_2S$ $\cdot H_2O$	55,09 54,95	5,39 5,89	10,68 10,68	8,37 8,15	

[실시예 22]

3-에톡시카르보닐-9-[(1-4-메톡시카르보닐티아졸리딘-3-일) 카르보닐티오]-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘 (I a-4)

[반응식 12]



20ml의 건조 메틸렌 클로라이드중의 1.0g(4 밀리몰)의 9-메르캅토 화합물(II-1) 용액에 0.92mg(4.4 밀리몰)의 3-클로로카르보닐-1-티아졸리딘-4-메틸카복실레이트 및 0.5g(4.9 밀리몰)의 트리에틸아민을 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 클로로포름-5% 수성 이탄산나트륨에 분배시킨다. 유기층을 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시킨 후, 감압하에서 농축하여, 2.5g의 조 생성물을 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 에틸 아세테이트)하여, 1.398g(수율 : 82.6%)의 I a-4을 수득한다. 생성물 I a-4을 에틸 에테르-에틸 아세테이트에서 재결정하여, 무색 침상 물질을 수득한다.

융점 124~125°C

원소분석 $C_{17}H_{17}N_3O_6S_2$:

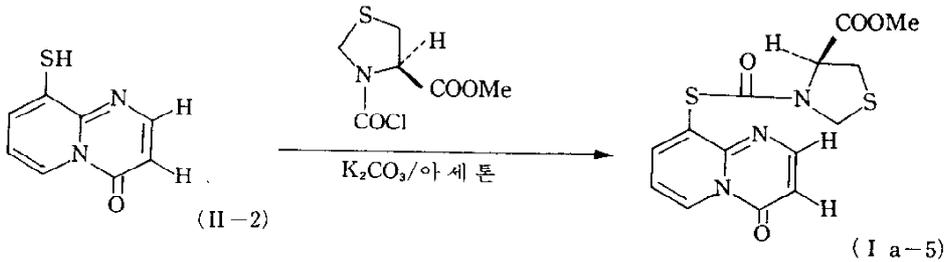
계산치(%) : C ; 48.22, H ; 4.05, N ; 9.92, S ; 15.14.

실측치(%) : C ; 48.26, H ; 4.20, N ; 9.80, S ; 14.98.

[실시예 23]

9-[(1-4-메톡시카르보닐티아졸리딘-3-일) 카르보닐티오]-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘 (I a-5)

[반응식 13]



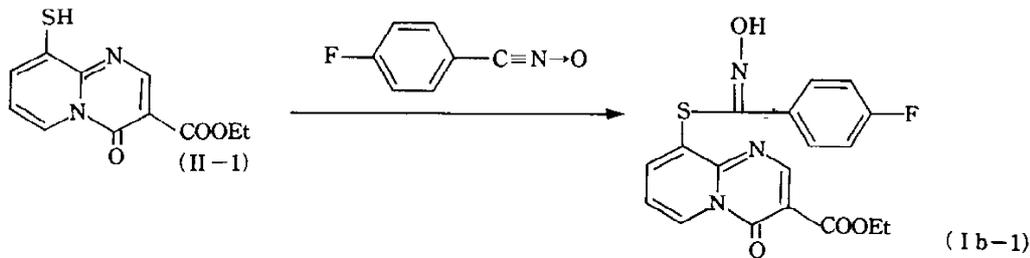
0.5g(2.9 밀리몰)의 9-메르캅토 화합물(II-2), 0.58g(4.2 밀리몰)의 탄산칼륨 및 30ml의 건조 아세톤의 혼합물에 0.62g(2.96 밀리몰)의 메틸 3-클로로카르보닐-1-티아졸리딘-4-카르복실레이트를 실온에서 첨가하고, 수득된 혼합물을 70시간 동안 교반한다. 수득된 현탁액을 여과하고, 여액을 감압하에서 농축하여, 1.69g의 조 오일을 수득한다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용액 : 에틸아세테이트)하여, 0.949g의 표제 화합물 I a-5를 끈끈한 오일로 수득한다.

질량 스펙트럼 : M/e 351(M⁺)

[실시에 24]

3-에톡시카르보닐-9-[(p-플루오로페닐) 카르보히드록시모일 티오]-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리딘 (I b-1)

[반응식 14]



0.38g(2.2 밀리몰)의 p-플루오로벤조니트릴 옥시드 및 0.5g(2 밀리몰)의 9-메르캅토 화합물(II-1)의 혼합물을 10ml의 건조 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 5ml의 건조 메틸렌 클로라이드중의 0.34ml의 트리에틸아민 용액을 -20℃에서 적가한다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축한 후, 잔류물을 클로로포름-물에 분배한다. 유기층을 건조시키고 감압하에서 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트에서 결정화하여, 0.55g(71.1%)의 표제 화합물(I b-1)을 수득한다.

용점 171~175℃

원소분석 C₁₈H₁₄N₃O₄SF :

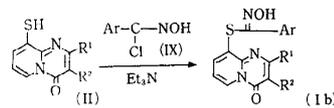
계산치(%) : C ; 55.81, H ; 3.64, N ; 10.85, S ; 8.28, F ; 4.90.

실측치(%) : C ; 55.91, H ; 3.63, N ; 10.67, S ; 8.51, F ; 4.69.

[실시에 25-40]

메르캅토 화합물(II)을 실시에 24와 동일한 방법으로 상응하는 아릴히드록시모일 클로라이드(IX)와 반응시켜, 표3에 제시된 생성물(I b)을 수득한다.

[표 3]

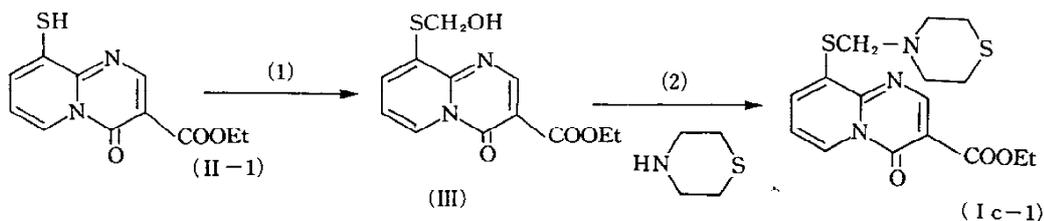


실시예 번호	R ¹	R ²	Ar	양			용매 CH ₂ Cl ₂ (ml)	반응시간 (시간)	생성물 (수율) (%)	용점 (°C)	분자식	원분석(%)상단: 실측치, 하단: 계산치				
				II (g)	IX (g)	Et ₃ N (ml)						C	H	N	S	Hol
25	H	COOEt		0.54	0.45	0.36	10	2	47.1	171-173	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SCl	53.57 3.67 10.24 7.99 8.55 53.53 3.49 10.41 7.94 8.78	(Hol: Cl)			
26	H	COOEt		0.5	0.47	0.34	15	1	60.7	180-182 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ · 2/5	56.63 4.51 9.20 7.07 56.86 4.46 9.21 7.03				
27	H	COOEt		0.5	0.34	0.34	15	1	81.2	161-163	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ · 1/2H ₂ O	57.51 3.97 10.88 8.17 57.13 4.26 11.11 8.47				
28	H	COOEt		0.7	0.63	1.0	30	1.5	70.5	178-180	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SCl ₂	49.20 3.09 9.52 7.51 16.17 49.33 2.99 9.59 7.31 16.18	(Hol: Cl)			
29	H	COOEt		0.4	0.31	0.2	10	1.5	62.7	158-162 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S · 1/3 CHCl ₃	48.52 3.61 9.65 14.91 8.38 48.49 3.60 9.79 14.94 8.26	(Hol: Cl)			
30	H	COOEt		0.8	0.72	1.0	30	4.0	48.3	139-140	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SF ₃	52.27 3.43 9.71 9.33 13.32 52.17 3.23 9.61 7.33 13.02	(Hol: F)			
31	COOEt	CH ₃		0.4	0.27	0.2	10	2.5	48.1	160-162	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SF ₂	56.79 4.01 10.28 8.20 5.01 56.85 4.02 10.47 7.99 4.73	(Hol: F)			
32	H	H		0.4	0.55	0.38	20	4.5	46.1	168-170	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SCl ₂	48.95 2.65 11.26 8.65 19.11 49.19 2.48 11.47 8.76 19.36	(Hol: Cl)			
33	H	H		1.0	1.1	0.95	40	1.5	55.3	183-185 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	59.79 3.12 17.19 9.78 5.61 3.13 17.38 9.95				
34	H	H		0.4	0.43	0.38	10	4.5	39.8	185-187 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SF	57.15 3.41 13.27 10.37 6.03 57.13 3.20 13.33 10.17 6.03	(Hol: F)			
35	H	H		0.4	0.55	0.38	15	2.5	85.4	165-170 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SF ₃	52.97 3.00 11.38 8.75 15.25 52.60 2.76 11.50 8.78 15.60	(Hol: F)			
36	H	H		0.4	0.53	0.38	15	2	42.3	183-184	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	57.16 4.43 11.62 8.74 57.13 4.23 11.76 8.97				
37	H	H	COOEt	0.4	0.37	0.37	15	3	31.6	154 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	49.25 3.63 14.37 10.92 49.14 3.78 14.33 10.93				
38	H	H		0.4	0.53	0.38	15	3	99.3	151-155	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	57.67 3.82 11.42 8.77 57.45 3.69 11.83 9.02				
39	H	H		0.4	0.5	0.38	15	1	74.2	197-198	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	52.79 2.99 16.09 9.33 52.62 2.94 16.37 9.37				
40	H	CH		0.5	0.6	0.41	30	3	41.32	174 (분해)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ SCl ₂ · 2/ 5CHCl ₃	45.05 1.91 12.78 7.35 25.54 44.87 1.93 12.76 7.30 25.85	(Hol: Cl)			

[실시예 41]

3-에톡시카르보닐-9-(4-티로모르폴리노메틸티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(1c-1)

[반응식 15]



(1) 0.1g의 3-에톡시카르보닐-9-메트카프토-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘(II-1) 및 325mg의 27% 포름알데히드의 혼합물을 100°C, 질소 대기내에서 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 세척하고, 메틸렌 클로라이드-메탄올(19 : 1v/v)에서 재결정하여, 311mg(수율 : 27.8%)의 3-에톡시카르보닐-9-(히드록시메틸티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘(III)을 수득한다.

융점 155°C(분해).

원소분석 $C_{12}H_{12}N_2O_4S$:

계산치(%) : C ; 51.42, H ; 4.32, N ; 9.99, S ; 11.44.

실측치(%) : C ; 51.17, H ; 4.31, N ; 9.87, S ; 11.48.

IR(Nujol) : 3424, 3124, 1733, 1667, 1612, 1566 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$ - CD_3OD , 9 : 1v/v) δ : 0.07, 8.05, 7.24(각각 1H,m) ; 9.05(1H,s) ; 5.13, 4.69(각각 1H,s) ; 4.40(2H,q,J=7Hz) ; 2.57(1H,br) ; 1.41(3H,t,J=7Hz).

(2) 163mg의 티오모르폴린, 920mg의 황산마그네슘 및 5ml의 테트라히드로푸란의 혼합물에 25ml의 테트라히드로푸란중의 429mg의 3-에톡시카르보닐-9-(히드록시메틸티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(III)용액을 빙냉 교반하에서 적가한다. 반응 혼합물을 그대로 1시간동안 교반하고, 여과한 후, 여액을 진공에서 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산에서 재결정하여, 307mg(수율 : 54.9%)의 3-에톡시카르보닐-9-(티오모르폴리노메틸티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(1c-1)을 수득한다.

융점 128~130°C.

원소분석 $C_{16}H_{19}N_3O_3S_2$:

계산치(%) : C ; 52.58, H ; 5.24, N ; 11.50, S ; 17.55.

실측치(%) : C ; 52.50, H ; 5.28, N ; 11.42, S ; 17.45.

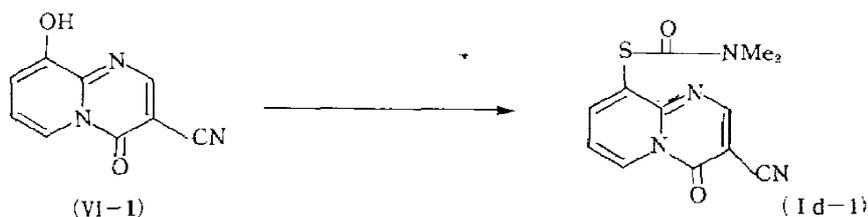
IR(Nujol) : 1714, 1693, 1623, 1565 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ : 9.11, 7.96, 7.23(각각 1H,m) ; 9.10(1H,s) ; 4.49(2H,s) ; 4.42(2H,q,J=7Hz) ; 2.96, 2.66(각각 4H,m) ; 1.40(3H,t,J=7Hz).

[실시예 42]

3-시아노-9-(디메틸카르바모일티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(1c-1)

[반응식 16]



11의 건조 아세톤 및 40.8g(218밀리몰)의 3-시아노-9-히드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(VI-1)의 혼합물에 2.7g(22밀리몰)의 트리에틸아민을 첨가한다. 혼합물을 32.3g(260밀리몰)의 디메틸티오카르바모일 클로라이드와 혼합하고, 실온에서 27시간동안 교반한다. 수득된 반응 혼합물을 여과하여 침전을 제거한다. 여액을 감압하에서 농축하여 건조시키고, 잔류물을 클로로포름-N·HCl에 분배한다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨다. 용매를 감압하에서 제거한다. 수득된 고체를 소량의 에틸 아세테이트로 세척하여, 41.5g의 유색 고체를 수득한다. 수득된 고체를 500ml의 Downtherm A에 용해시키고, 5분 동안 환류하에서 가열한다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 약 300g의 실리카겔 컬럼에 채우고, Downtherm A를 n-헥산으로 추출한 후 에틸 아세테이트로 추출하여, 16.1g(수율 : 26.9%)의 생성물(1d-1)을 수득한다.

융점 202~204°C(에틸 아세테이트).

원소분석 $C_{12}H_{10}N_4O_2S$:

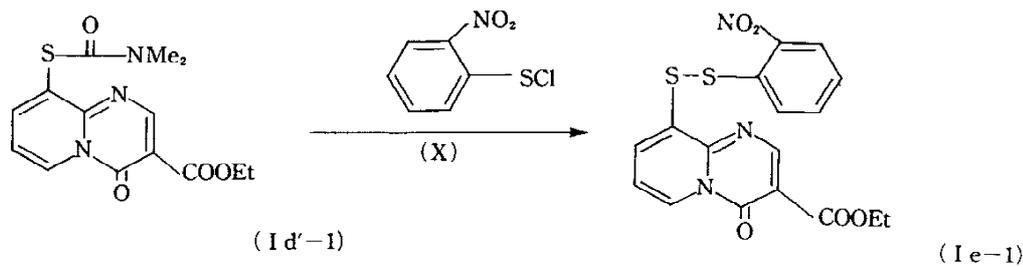
계산치(%) : C ; 52.54, H ; 3.67, N ; 20.43, S ; 11.69.

실측치(%) : C ; 52.67, H ; 3.67, N ; 20.19, S ; 11.69.

[실시예 43]

3-에톡시카르보닐-9-(2-니트로페닐디티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(1e-1)

[반응식 17]



10ml의 건조 1,2-디클로로에탄중의 0.32g(1밀리몰)의 3-에톡시카르보닐-9-(디메틸카르바모일티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(I d'-1) 용액에 0.2g(1.5밀리몰)의 2-니트로페닐술폰페닐 클로라이드(X) 및 0.2g(1.5밀리몰)의 염화아연을 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 35분 동안 교반한다. 혼합물을 1,2-디클로로에탄으로 희석한후, N-HCl, 5% NaHCO₃ 및 포화 염수의 순으로 세척한다. 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 0.5g중 잔류물을 에틸 아세테이트-메틸렌 클로라이드에서 재결정하여 0.365g(수율 : 90.9%)의 표제 화합물(I e-1)을 수득한다.

용점 191~193°C(아세토니트릴).

원소분석 C₁₇H₁₃N₃O₅S₂ :

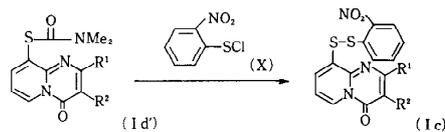
계산치(%) : C ; 50.61, H ; 3.25, N ; 10.42, S ; 15.89.

실측치(%) : C ; 50.64, H ; 3.32, N ; 10.31, S ; 15.85.

[실시에 44-48]

다른 티올카르바메이트 화합물(I d')을 I d'-1 대신 사용한다는 점을 제외하고는 실시예 43에서의 반응 절차를 반복하여, 표4에 제시된 유도체를 수득한다.

[표 4]

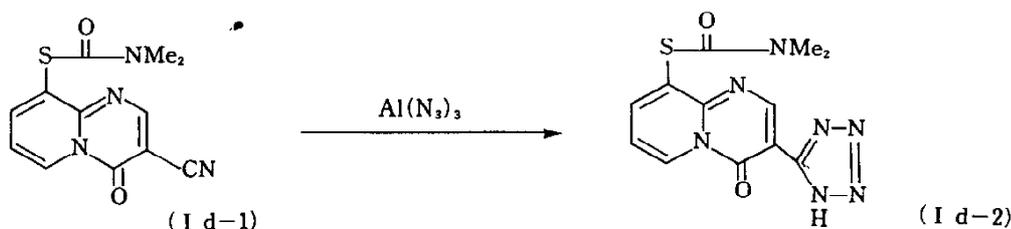


실시에 번호	R ¹	R ²	양			용매 (ml)	반응시간 (분)	생성물(수율) (%)	용점 (°C)	분자식	원소분석(%)상단: 실측치, 하단: 계산치			
			Id'(g)	X(g)	ZnCl ₂ (g)						C	H	N	S
44	CH ₃	H	0,7	0,56	0,4	15	60	92	255~227	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₅ S ₂	52,12	3,26	11,94	18,63
											52,16	3,21	12,17	18,56
45	H	H	0,7	0,5	0,4	15	60	92,9	253~255	C ₁₇ H ₉ N ₃ O ₅ S ₂	50,68	2,65	12,59	19,16
											50,75	2,74	12,68	19,35
46	H	COOEt	1,0	0,5	0,35	15	60	27,5	-237	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₅ S ₂	47,78	2,48	10,94	17,26
											47,99	2,42	11,19	17,08
47	H	CH	0,7	0,5	0,4	15	35	92,6	251~252	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₅ S ₂	50,28	2,51	15,47	17,94
											50,56	2,26	15,72	17,99
48	COOEt	CH ₃	0,55	0,34	0,34	15	30	77,1	179~180	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₅ S ₂	51,77	3,78	9,80	15,12
											51,79	3,68	10,07	15,36

[실시에 49]

3-(1H-테트라졸-5-일)-9-(디메틸카르바모일티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(I d-2)

[반응식 18]



30ml의 건조 테트라히드로푸란중의 0.83g(12.8밀리몰)의 아지드화 나트륨 현탁액에 0.63g(2.7밀리몰)의 염화 알루미늄을 -30°C에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 오일 욕에서 환류시킨다. 실온에서 냉각한 후, 수득된 혼합물을 고형의 0.5g(1.82밀리몰)의 3-시아노-9-(디메틸카르바모일티오)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(I d-1)과 혼합하고, 16시간동안 가열하에서 환류시킨다. 수득된 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물을 잔류물에 첨가한다. 용액을 6N-HCl을 사

용하여 pH2로 산성화시키고, 수득된 결정을 5% NaHCO₃에 용해시키고, 불용성 물질을 여거한다. 여액을 6N-HCl을 사용하여 산성화시키고, 수득된 결정을 여과로 수집하고, 소량의 메탄올로 세척하여, 0.251g(수율 : 43.4%)의 표제화합물(I d-2)을 수득한다.

융점 270~274°C(디메틸술폰-메탄올).

원소분석 C₁₂H₁₁N₇O₂S :

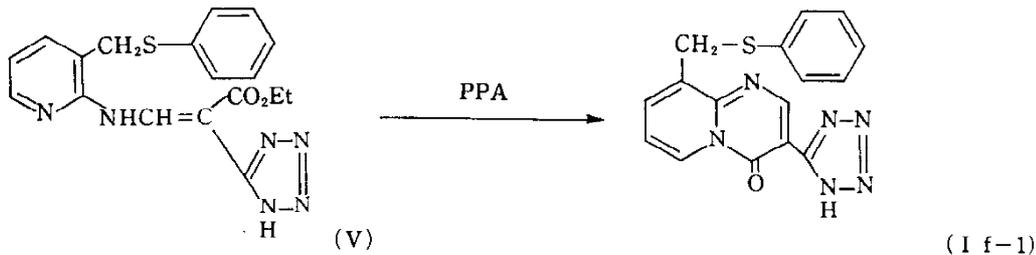
계산치(%) : C ; 45.42, H ; 3.49, N ; 30.90, S ; 10.10.

실측치(%) : C ; 45.14, H ; 3.48, N ; 30.89, S ; 10.10.

[실시에 50]

3-(1H-테트라졸-5-일)-9-(페닐티오메틸)-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(I f-1)

[반응식 19]



300g의 다중 인산중의 30.4g(79.5밀리몰)의 에틸 2-(1H-테트라졸-5-일)-3-(3-페닐티오메틸피리딘-2-일)아미노아크릴레이트(V)의 혼합물을 110°C에서 1시간동안 교반하면서 가열한다. 냉각후, 혼합물을 200ml의 물에 붓고, 진한 암모니아수를 사용하여 pH5로 조정한다. 수득된 고체를 여과로 수집하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세척한다. 그런후, 수득된 잔류물을 테트라히드로푸란에 용해시키고, 불용성 물질을 여거한다. 여액을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 4.169g의 연황색 분말을 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[용리액 : 테트라히드로푸란 및 에틸 아세테이트-메탄올(1 : 1v/v)하여, 2.1g의 표제 화합물(I f-1)을 수득한다.

융점 260°C 이상(메탄올).

원소분석 C₁₅H₁₂N₆O₂S :

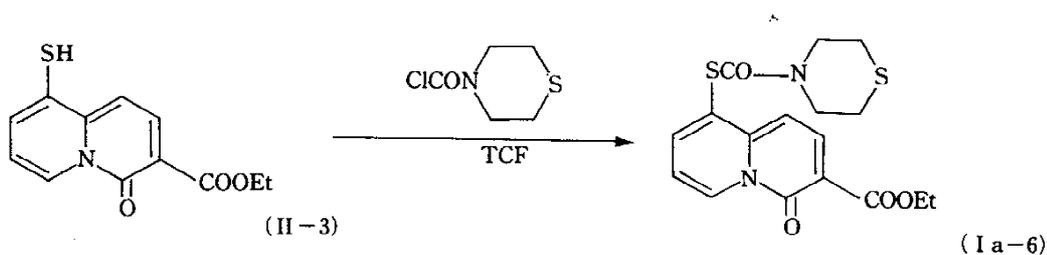
계산치(%) : C ; 51.27, H ; 4.30, N ; 23.92, S ; 9.12.

실측치(%) : C ; 51.51, H ; 4.18, N ; 23.99, S ; 9.28.

[실시에 51]

3-에톡시카르보닐-9-(티오모르폴리노카르보닐티오)-4H-퀴놀리진-4-온(I a-6)

[반응식 20]



0.24ml의 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (TCF) 및 15ml의 테트라히드로푸란의 혼합물을 60°C에서 2시간동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 412mg의 티오모르폴린과 혼합한 후, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 다시 얼음으로 냉각하고, 1.212g의 트리에틸아민과 혼합한다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하고, 500mg의 3-에톡시카르보닐-9-메르캅토-4H-퀴놀리진-4-온(II-3)과 혼합한후, 혼합물을 실온에서 17시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축한다. 잔류물을 10g의 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피[용리액 : 메틸렌 클로라이드-메탄올(19 : 1v/v)한다. 수득된 결정을 에틸 아세테이트에서 재결정하여, 321mg(수율 : 42.3%)의 3-에톡시카르보닐-9-(티오모르폴리노카르보닐티오)-4H-퀴놀리진-4-온(I a-6)을 수득한다.

융점 146~148°C.

원소분석 C₁₇H₁₈N₂O₄S₂ :

계산치(%) : C ; 53.95, H ; 4.79, N ; 7.40, S ; 16.94.

실측치(%) : C ; 53.93, H ; 4.82, N ; 7.33, S ; 16.96.

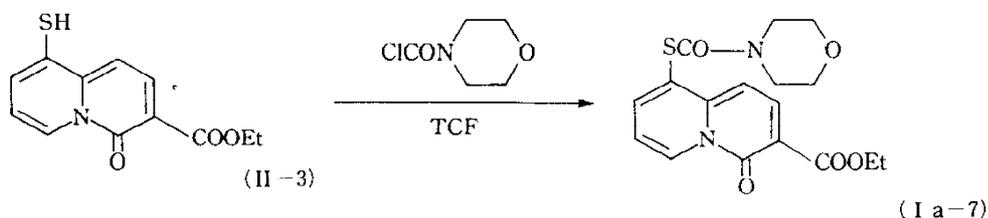
IR(Nujol) : 1709, 1668, 1613, 1576, 1534 cm^{-1}

NMR(CDCl_3) δ : 9.48(1H,d,J=7Hz) ; 8.45(1H,d,J=9H) ; 7.87(1H,d,d,J=1.7Hz) ; 7.16(1H,m) ; 7.12(1H,d,J=9Hz) ; 4.41(2H,q,J=7Hz) ; ca. 3.90(4H) ; 1.39(3H,t,J=7Hz).

[실시예 52]

3-에톡시카르보닐-9-(모르폴리노카르보닐티오)-4H-퀴놀리진-4-온 (I a-7)

[반응식 21]



반응을 실시예 51에서 기술한대로 실시하여, 목적 화합물 (I a-7)을 수득한다. 수율 : 41.7%.

융점 207~208 $^{\circ}\text{C}$.

원소분석 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:

계산치(%) : C ; 56.34, H ; 5.01, N ; 7.73, S ; 8.85.

실측치(%) : C ; 56.27, H ; 5.18, N ; 7.69, S ; 8.81.

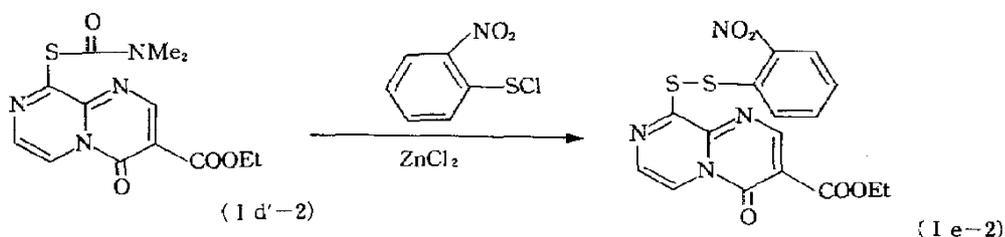
IR(Nujol) : 1704, 1669, 1613, 1576, 1535 cm^{-1}

NMR(CDCl_3) δ : 9.47(1H,d,J=7Hz) ; 8.45(1H,d,J=9H) ; 7.87(1H,d,d,J=1.7Hz) ; 7.16(1H,m) ; 7.12(1H,d,J=9Hz) ; 4.40(2H,q,J=7Hz) ; ca. 3.72(4H) ; ca. 3.66(4H) ; 1.38(3H,t,J=7Hz).

[실시예 53]

3-에톡시카르보닐-9-(2-니트로페닐티오)-4-옥소-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘 (I e-2)

[반응식 22]



322mg의 혼합물 (I d'-2), 10ml의 건조 1,2-디클로로에탄, 200mg(1.05당량), 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드 및 200mg(1.5당량)의 염화 아연의 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 후, 1시간동안 환류한다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, N-HCl, 수성 NaHCO_3 및 염수의 순으로 세척하고, 유기층을 황산 나트륨에서 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 10g의 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피[용리액 : 메틸렌 클로라이드-메탄올(100 : 1v/v)]한다. 용출액을 농축하고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트에서 재결정하여, 354mg(수율 : 87.6%)의 화합물 (I e-2)을 수득한다.

융점 224~226 $^{\circ}\text{C}$.

원소분석 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$:

계산치(%) : C ; 47.52, H ; 2.99, N ; 13.85, S ; 15.86.

실측치(%) : C ; 47.18, H ; 3.13, N ; 13.62, S ; 16.08.

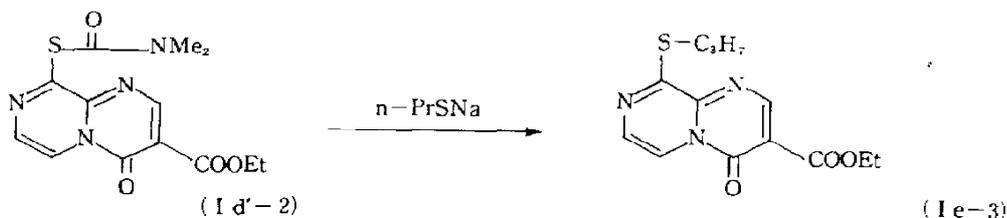
IR(Nujol) : 1751, 1691, 1602, 1593, 1570 cm^{-1}

NMR(CDCl_3) δ : 9.11(1H,s) ; 8.69, 8.08(각각 1H,d,J=5H) ; 8.32, 7.82(각각 1H,d,d,J=8.2Hz) ; ca. 7.52(2H) ; 4.45(2H,q,J=7Hz) ; 1.42(3H,t,J=7Hz).

[실시예 54]

3-에톡시카르보닐-9-프로필티오-4-옥소-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘 (I e-3)

[반응식 23]



2ml의 건조 테트라히드로푸란중의 34mg(1.2당량)의 50% NaH분산액(미네랄 오일) 및 59mg(1.1당량)의 n-PrSH의 혼합물에 4ml의 THF중의 229mg의 화합물(I d'-2)용액을 한번에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 2ml의 수성 차아염소산 나트륨과 혼합하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시킨 후 농축하여, 283mg의 잔류물을 수득하고, 4g의 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피한다. 에틸 아세테이트로 용출된 분획을 농축시키고, 에틸 아세테이트-헥산에서 재결정하여, 124mg(수율 : 59.7%)의 3-에톡시카르보닐-9-프로필티오-4-옥소-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘(I e-3)을 수득한다.

융점 112°C.

원소분석 C₁₃H₁₅N₃O₃S :

계산치(%) : C ; 52.23, H ; 5.15, N ; 14.32, S ; 10.93.

실측치(%) : C ; 52.85, H ; 5.112, N ; 14.32, S ; 10.62.

Mess : M⁺ m/z 293

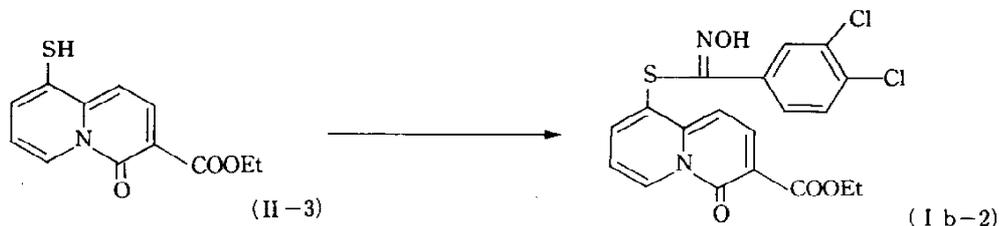
IR(Nujol) : 3132, 1761, 1743, 1688, 1597cm⁻¹

NMR(CDCI₃) δ : 9.02(1H,s) ; 8.55, 8.06(각각 1H,d,J=5H) ; 4.40(2H,q,J=7Hz) ; 3.20(2H,t,J=7Hz) ; 1.70(2H,m) ; 1.40, 1.07(각각 3H,t,J=7Hz).

[실시에 55]

3-에톡시카르보닐-9-[(3,4-디클로로페닐)카르보히드록시모일티오]-4H-퀴놀리진-4-온(I b-2)

[반응식 24]



9-메르캅토-3-에톡시카르보닐-4H-퀴놀리진-4-온(II-3)을 실시예 24와 동일한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물(I b-2)을 수득한다.

수율 : 72.1%

융점 225~227°C.

원소분석 C₁₉H₁₄Cl₂N₂O₄S :

계산치(%) : C ; 52.19, H ; 3.23, N ; 6.41, S ; 10.93.

실측치(%) : C ; 52.15, H ; 3.32, N ; 16.03, S ; 7.47.

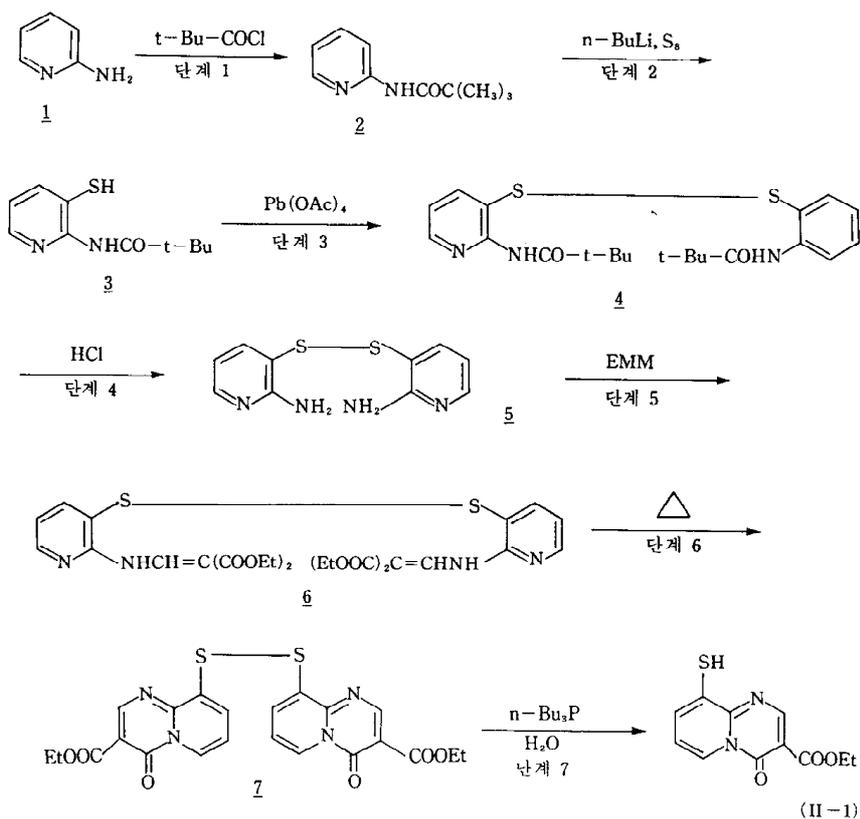
IR(Nujol) : 3325, 1721, 1641, 1628, 1587, 1574cm⁻¹

NMR(CDCI₃) δ : 12.32(1H,s) ; 9.21(1H,d,J=7H) ; 8.30(1H,s) ; 8.07~7.96(2H) ; 7.49(1H,m), 7.37(1H,d,J=2Hz), 7.32(1H,d,J=9Hz) ; 7.05(1H,d,d,J=2.9Hz), 4.22(2H,q,J=7Hz) ; 1.30(3H,t,J=7Hz).

[참고예 1]

3-에톡시카르보닐-9-메르캅토-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(II-1)

[반응식 25]



[단계 1]

300ml의 건조 메틸렌 클로라이드중의 20g(0.21 몰)의 2-아미노피리딘 및 26.9g(0.26밀리몰)의 트리 에틸아민 용액에 40ml의 건조 메틸렌 클로라이드중의 28.2g(0.23m)의 피발로일 클로라이드 용액을 냉각하에서 적가한다. 혼합물을 실온에서 2.5시간동안 교반한다. 400ml의 물에 반응 혼합물을 붓고, 유기층을 5% NaHCO₃ 및 물의 순으로 세척하고, 황산 나트륨에서 건조시킨 후, 감압하에서 농축하여, 43.2g의 조 생성물 2를 수득한다. 조 생성물 2를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 에틸 아세 테이트)하여, 23.3g(수율 : 61.5%)의 화합물 2를 수득한다.

용점 67~69°C(무색 결정, n-헥산)

[단계 2]

-60~65°C로 냉각된 30ml의 건조 테트라히드로푸란중의 상기 수득된 화합물 2의 용액에 n-헥산중의 18ml의 1.6M n-부틸리튬(n-BuLi)용액을 주사기로 적가한다. 혼합물을 빙수욕에서 3시간동안 교반하 고, -60~-65°C로 다시 냉각하고, 고형의 0.4g의 황과 혼합한 후, 동일 온도에서 1시간동안 교반한다. 그런후, 혼합물을 빙냉하에서 30분동안 교반하고, 감압하에서 농축 건조하여 잔류물을 수 득하고, 150ml의 물에 용해시킨다. 수용액을 아세트산을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 에틸 아 세테이트로 추출한다. 유기층을 Na₂SO₄에서 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 증발시킨다. 수득된 고 체를 에틸 에테르로 세척하여, 1.48g(수율 : 62.7%)의 화합물 3을 수득한다.

용점 164~169°C(황색 결정, 클로로포름-n-헥산).

원소분석 C₁₀H₁₄N₂OS :

계산치(%) : C : 57.11, H : 6.71, N : 13.32, S : 15.25.

실측치(%) : C : 57.02, H : 6.70, N : 13.16, S : 15.18.

[단계 3]

60ml의 메틸렌 클로라이드중의 3.9g(8.8밀리몰)의 사아세트산 납 용액에 35ml의 메틸렌 클로라이드 중의 상기 수득된 3.0g(14밀리몰)의 화합물 3용액을 적가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한다. 수득된 현탁액을 여과하고, 침전을 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 여액을 5% NaHCO₃ 및 물의 순으로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시킨 후, 감압하에서 농축시켜, 고형 잔류물을 수득하고, 에 틸 아세테이트로 세척하여, 2.783g(수율 : 93.2%)의 화합물 4을 백색 고체로 수득한다.

[단계 4]

4ml의 5N HCl 중의 상기 수득된 0.2g의 화합물 4용액을 2시간동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각 시키고, 진한 NH₂ OH를 사용하여 pH 11로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을

Na₂SO₄ 에서 건조시킨 후, 감압하에서 농축시켜, 고형 잔류물을 수득하고, 에틸 에테르로 세척하여, 55mg(수율 : 46%)의 화합물 5을 황색 프리즘상 물질로 수득한다.

융점 158~160°C(분해).

계산치(%) : C ; 47.97, H ; 4.03, N ; 22.38, S ; 25.62.

실측치(%) : C ; 48.12, H ; 3.98, N ; 22.08, S ; 25.54.

원소분석 C₁₀H₁₀N₄S₂ :

[단계 5]

0.1g(0.4밀리몰)의 화합물 5 및 0.24g(1.1밀리몰)의 디에틸에톡시 메틸렌알로네이트 혼합물을 100~110°C에서 3시간동안 교반한다. 실온으로 냉각한 후, 수득된 혼합물을 n-헥산과 혼합하여 결정화시켜, 0.148g(수율 : 62.7%)의 화합물 6을 수득한다.

융점 119~121°C(연황색 비늘형 결정, 클로로포름-에틸에테르).

원소분석 C₂₆H₃₀N₄O₈S₂ · 1/5Et₂O :

계산치(%) : C ; 53.16, H ; 5.33, N ; 9.25, S ; 10.59.

실측치(%) : C ; 52.97, H ; 5.15, N ; 9.25, S ; 10.44.

[단계 6]

4ml의 Downtherm A층의 상기 수득된 0.09g(0.15밀리몰)의 화합물 6용액을 5분 동안 환류시키고, 실온으로 냉각한다. 반응 혼합물을 약 5g의 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피(용리액 : n-헥산)하여 Downtherm A를 제거한 후, 에틸 아세테이트로 용출시켜, 0.051g(수율 : 67.1%)의 화합물 7을 수득한다.

융점 262~264°C(분해)(클로로포름-n-헥산).

원소분석 C₁₂H₁₀O₃S :

계산치(%) : C ; 58.05, H ; 4.06, N ; 5.64, S ; 12.91.

실측치(%) : C ; 57.89, H ; 4.15, N ; 5.60, S ; 12.73.

[단계 7]

30ml의 클로로포름층의 상기 수득된 1.0g(2밀리몰)의 화합물 7용액 0.14g(2밀리몰)의 n-Bu₃P 및 1ml의 H₂O를 첨가하고, 혼합물을 1시간동안 교반하에서 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5% 수성 NaHCO₃로 추출한다. 클로로포름으로 세척한 후, 수층을 진한 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켜, 무색 침전을 수득하여, 클로로포름에서 취한다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 결정을 수득하고, 소량의 에틸 아세테이트로 세척하여, 0.54g(수율 : 53.8%)의 화합물(II-1)을 수득한다.

융점 151~152°C(에니틸 아세테이트).

원소분석 C₁₂H₁₀N₂O₃S :

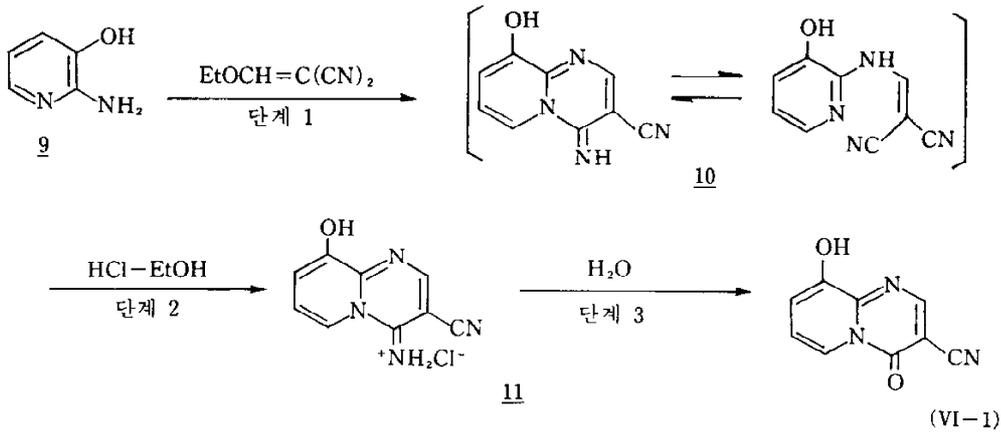
계산치(%) : C ; 52.79, H ; 4.03, N ; 11.19, S ; 12.81.

실측치(%) : C ; 52.88, H ; 3.97, N ; 11.24, S ; 12.66.

[참고예 2]

3-시아노-9-히드록시-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(VI-1)

[반응식 26]



[단계 1]

200ml의 건조 디메틸포름아미드중의 67g(0.61몰)의 2-아미노-3-히드록시피리딘 현탁액에 73.1g(0.6몰)의 에톡시메틸렌말로노니트릴을 첨가하고, 혼합물을 110℃, 오일욕내에서 3시간동안 가열 교반한다. 반응 혼합물을 1.2l의 빙수에 붓고, 결정을 여과로 수집한다. 수득된 결정을 소량의 메탄올로 세척하고, 건조시켜, 95.7g(수율 : 84%)의 화합물 10을 암흑색 결정으로 수득한다.

[단계 2]

100ml의 진한 HCl 및 500ml의 에탄올의 혼합물중의 상기 수득된 45.25g(240밀리몰)의 화합물 10의 현탁액을 실온에서 60시간동안 교반한다. 침전물을 여과로 수집하고, 소량의 에탄올로 세척하여, 49.3g(91.2%)의 염산염 11을 수득한다.

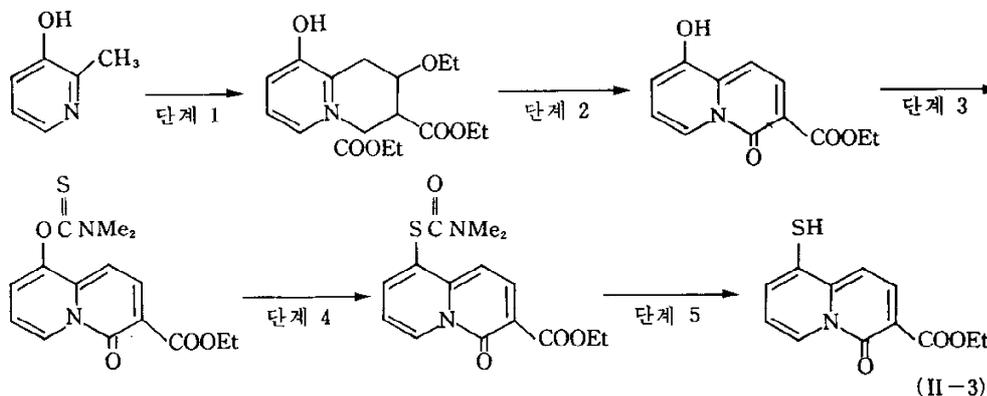
[단계 3]

500ml의 물중의 상기 수득된 48.3g(0.21몰)의 염산염의 현탁액을 오일 욕에서 1시간동안 교반하면서 환류한다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여액을 아세테이트로 추출한다. 유기층을 건조시키고, 감압하에서 농축하여, 14.28g(35.3%)의 화합물(VI-1)을 수득한다.

[참고예 3]

3-에톡시카르보닐-9-메르캅토-4H-퀴놀리진-4-온(II-3)

[반응식 27]



[단계 1]

218ml의 테트라히드로푸란중의 5.47g의 3-히드록시-2-메틸피리딘 용액에 n-헥산중에 69ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 -30℃에서 냉각하면서 첨가한다. 수득된 암적색 용액을 실온에서 1시간동안 교반한다. 용액을 -70℃로 냉각하고 12ml의 테트라히드로푸란중의 11.92g의 디에틸에톡시메틸말로네이트 용액을 30분 동안에 걸쳐 첨가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 10ml의 아세트산과 혼합하고, 농축한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 유기층을 10% NaHCO₃, 물 및 포화 수성 염화나트륨 순으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨 후, 농축하여 17.2g의 에틸 3-에톡시-2-에톡시-카르보닐-4-[2-(3-히드록시피리딜)]부티레이트를 오일로 수득한다.

NMR(CDCl₃) δ : 8.06(1H, d, d, J=1.5, 4Hz) ; 7.27~6.99(2H) ; 4.51~4.05(5H) ; 3.78~3.41(3H) ; P 3.26(2H, t, J=5Hz) ; 1.27(2x3H, t, J=7H) ; 1.33(3H, t, J=7Hz).

[단계 2]

17.2g의 에틸3-에톡시-2-에톡시카르보닐-4-[2-(3-히드록시피리딜)]부티레이트 및 100ml의 디페닐에테르의 혼합물을 5분 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 170g의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[용리액 : n-헥산 및 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 혼합물(93 : 7v/v)]하여, 조 생성물을 수득한다. 에틸 아세테이트에서 재결정하여, 74.74g(수율 : 63.9%)의 3-에톡시카르보닐-9-히드록시-4H-퀴놀리진-4-온을 수득한다.

융점 236~238°C(분해).

원소분석 $C_{12}H_{11}NO_4$:

계산치(%) : C ; 61.80, H ; 4.75, N ; 6.01.

실측치(%) : C ; 61.74, H ; 4.78, N ; 5.89.

IR(Nujol) : 3200(br) ; 1722, 1642, 1621, 1587, 1512 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$ - CD_3 OD. 9 : 1) δ : 8.90(1H,d,d,J=2.5Hz) ; 8.32, 7.12(각각 1H,d,J=9H), 7.05(2x1H,m), 4.38(2H,q,J=7Hz) ; 3.42(1H,br), 1.41(3H,t,J=7Hz).

[단계 3]

230ml의 아세톤중의 7.474g의 3-에톡시카르보닐-9-히드록시-4H-퀴놀리진-4-온, 4.77g의 디메틸티오카르바모일클로라이드, 4.897g의 트리에틸아민 및 394mg의 4-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 여액을 진공에서 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 물 미 포화 염수의 순으로 세척하고, 황산 나트륨에서 건조시킨 후, 진공에서 농축한다. 잔류물을 60g의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 에틸 아세테이트)하여, 조 생성물을 수득한다. 에틸 아세테이트에서, 재결정하여, 6.483g(수율 : 63.2%)의 3-에톡시카르보닐-9-디메틸티오카르보닐옥시-4H-퀴놀리진-4-온을 수득한다.

융점 186~188°C.

원소분석 $C_{15}H_{16}N_2O_4S$:

계산치(%) : C ; 56.24, H ; 5.03, N ; 8.74, S ; 10.01.

실측치(%) : C ; 55.77, H ; 5.04, N ; 8.63, S ; 9.78.

IR(Nujol) : 1737, 1666, 1632, 1587 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ : 9.30, 7.32, 7.17(각각 1H,m) ; 8.38, 6.60(각각 1H,d,J=9Hz) ; 4.39(2H,q,J=7Hz) ; 3.50, 3.48(각각 3H,s) ; 1.40(3H,t,J=7Hz).

[단계 4]

6.483g의 3-에톡시카르보닐-9-디메틸티오카르바모일옥시-4H-퀴놀리진-4-온 및 36ml의 디페닐에테르의 혼합물을 10분동안 환류한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 50g의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[용리액 : n-헥산 및 메틸렌 클로라이드와 메탄올의 혼합물(97 : 3v/v)]하여, 조 생성물을 수득하고, 에틸 아세테이트에서 재결정하여, 5.847g(수율 : 90.2%)의 3-에톡시카르보닐-9-디메틸카르바모일티오-4H-퀴놀리진-4-온을 수득한다.

융점 119~121°C.

원소분석 $C_{15}H_{16}N_2O_4S$:

계산치(%) : C ; 56.24, H ; 5.03, N ; 8.74, S ; 10.01.

실측치(%) : C ; 56.24, H ; 5.04, N ; 8.69, S ; 9.86.

IR(Nujol) : 1746, 1684, 1615, 1574, 1536 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ : 9.47(1H,d,J=7Hz) ; 8.44(1H,q,J=9Hz) ; 7.87(1H,d,d,J=1.5,7Hz) ; ca. 7.15(2H,m) ; 4.41(2H,q,J=7Hz), 3.11(2x3H,br,s) ; 1.38(3H,T,J=7Hz).

[단계 5]

20ml의 무수 테트라히드로푸란중의 0.395g의 60% 수소화나트륨(미네랄 오일 분산액) 현탁액에 0.82ml의 n-프로필메르캅탄을 병냉하에서 첨가한다. 30분 동안 교반한 후, 수득된 혼합물을 40ml의 테트라히드로푸란중의 2.634g의 3-에톡시카르보닐-9-디메틸카르바모일티오-4H-퀴놀리진-4-온과 혼합하고, 실온에서 15분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 8ml의 수성 차아염소산나트륨과 혼합하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하여, 잔류물을 수득한 후, 30g의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[용리액 : 메틸렌 클로라이드-메탄올(9 : 1v/v)]하여, 조생성물을 수득하고, 에틸아세테이트에서 재결정하여, 1.153g(수율 : 56.3)의 3-에톡시-2-에톡시카르보닐-9-메르캅토-4H-퀴놀리진-4-온을 수득한다.

융점 111~113°C.

원소분석 $C_{12}H_{11}S \cdot 1/10H_2O$:

계산치(%) : C ; 57.40, H ; 4.50, N ; 5.58, S ; 12.77.

실측치(%) : C ; 57.24, H ; 4.38, N ; 5.58, S ; 12.49.

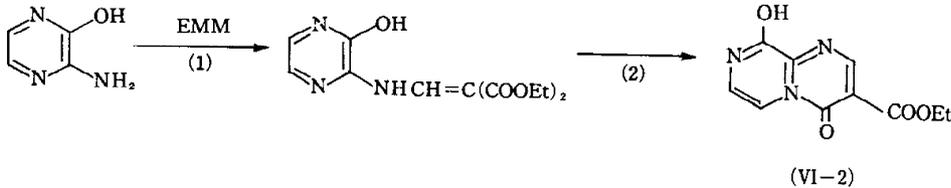
IR(Nujol) : 3068, 2548, 1733, 1651, 1642, 1617, 1575, 1531 cm^{-1}

NMR(CDCl_3) δ : 9.25(1H,d,J=8Hz) ; 8.41(1H,q,J=9Hz) ; 7.67(1H,d,d,J=7Hz) ; 7.01(1H,m),
6.88(1H,d,J=9Hz) ; 4.39(2H,q,J=7Hz) ; 3.77(1H, br) ; 1.40(3H,t,J=7Hz).

[참고예 4]

3-에톡시카르보닐-9-히드록시-4-옥소피라지노[1,2-a]피리미딘

[반응식 28]



(1) 1.645g의 2-아미노-1-히드록시피라진 및 7.736g의 EMM의 혼합물을 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드-에탄올(9 : 1v/v)에 용해시키고, 50g의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피한다. 용출액을 농축하고, 메틸렌 클로라이드-에탄올에서 재결정하여, 3.187g(수율 : 76.5%)의 디에틸 N-(3-히드록시피라진-2-일)아미노메틸렌말로네이트를 수득한다.

원소분석 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$:

계산치(%) : C ; 51.24, H ; 5.38, N ; 14.94.

실측치(%) : C ; 51.00, H ; 5.37, N ; 14.90.

IR(Nujol) : 3232, 3088, 1695, 1668, 1656, 1620, 1593, 1533 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 - CD_3OD) δ : 8.92(1H,s) ; 7.14, 6.96(각각 1H,d,J=4Hz) ; 4.35, 4.27(각각 2H,q,J=7Hz) ; 3.68(2H,br,s,-NH, -OH) ; 1.37, 1.33(각각 3H,t,J=7Hz).

(2) 상기 수득된 3.738g의 디에틸 N(3-히드록시피라진-2-일)-아미노메틸렌말로네이트 및 70ml의 Downtherm A의 혼합물을 10분 동안 환류한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 200ml의 n-헥산과 혼합한다. 침전된 결정을 여과로 수집하여, 3.00g(수율 : 96.2%)의 화합물(VI-2)을 수득한다.

융점 300 $^{\circ}\text{C}$ 이상.

원소분석 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$:

계산치(%) : C ; 51.07, H ; 3.86, N ; 17.87.

실측치(%) : C ; 51.07, H ; 3.78, N ; 17.88.

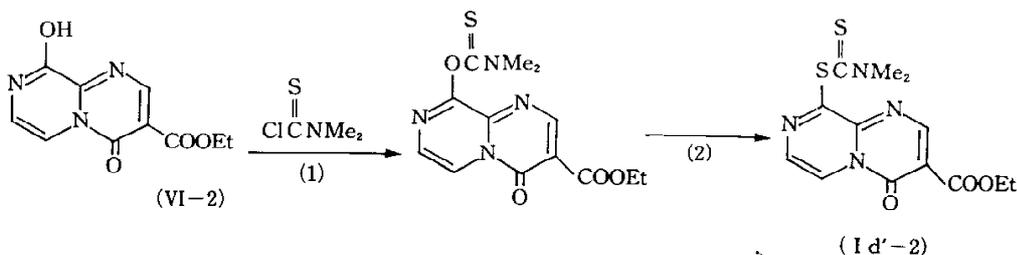
IR(Nujol) : 3128(sh), 3056(sh), 1723, 1691, 1657, 1579, 1505 cm^{-1}

NMR(CDCl_3) δ : 9.15(1H,s) ; 8.10, 7.71(각각 1H,d,J=6Hz) ; 4.60(2H,q,J=7Hz) ; 1.51(3H,t,J=7Hz).

[참고예 5]

3-에톡시카르보닐-9-디메틸카르바모일티오-4-옥소-4H-피리도[1,2-a] 피리미딘(I d'-2)

[반응식 29]



(1) 80ml의 HMPA 중의 2.40g의 2-에톡시카르보닐-9-히드록시-4H-4-옥소-피라지노[1,2-a]피리미딘(VI-2)의 현탁액에 817mg의 60% NaH(미네랄 오일 분산액) 및 2.513g의 디메틸카르바모일 클로라이드를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 200ml의 물과 혼합하여, 결정을 수득한다. 결정을 여과로 수집하고, 메틸렌 클로라이드-에탄올(9 : 1v/v)의 혼합물에 용해시

킨다. 877mg(36.55)중 불용성 물질(VI-2)을 여거한다. 여액을 농축하여, 잔류물을 수득하고, 20g의 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피한 후, 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트에서 재결정하여, 1.029g(수율 : 31.3%)의 3-에톡시카르보닐-9-디메틸티오카르바모일옥시-4H-4-옥소 피라지노-[1,2-a]피리미딘을 수득한다.

용점 164~166°C.

원소분석 $C_{13}H_{14}N_4O_4S$:

계산치(%) : C ; 48.44, H ; 4.38, N ; 17.38, S ; 9.95.

실측치(%) : C ; 48.44, H ; 4.30, N ; 17.27, S ; 9.99.

IR(Nujol) : 3136, 1755, 1677, 1617, 1569, 1507 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ : 9.08(1H,s) ; 8.86, 8.07(각각 1H,d,J=5Hz) ; 4.43(2H,q,J=7Hz) ; 3.50, 3.47(각각 3H,s) ; 1.39(3H,t,J=7Hz).

(2) 상기 수득된 929mg의 화합물 및 10ml의 Downtherm A의 화합물을 10분 동안 환류한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 20g의 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피[용리액 : n-헥산 및 메틸렌 클로라이드-메탄올(19 : 1v/v)의 혼합물]하여, 845mg의 조 생성물을 수득하고, 에틸 아세테이트에서 재결정하여, 185mg(수율 : 27.4%, 용점 : 255~258°C)의 9-비스(3-에톡시카르보닐-4H-4-옥소-피라지노-[1,2-a]피리미딘)술파이드를 수득한다.

그런후, 상기 수득된 모액을 20g의 실리카겔 컬럼에서 넣고, 우선 n-헥산-에틸아세테이트(1 : 1v/v)의 혼합물로 용출시킨 후 에틸 아세테이트만으로 용출시킨다. n-헥산-에틸 아세테이트 용출액을 에틸 아세테이트-n-헥산에서 재결정하여, 212mg(수율 : 28.0%)의 3-에톡시카르보닐-9-디메틸아미노-4h-4-옥소피라지노-[1,2-a]피리미딘(용점 : 98~99°C)을 수득한다. 그런후, 에틸 아세테이트만으로 용출시킨 용출액을 농축시키고, 에틸 아세테이트-n-헥산으로 재결정하여, 266mg(수율 : 28.6%)의 표제 화합물(I d'-2)을 수득한다.

용점 125~128°C.

원소분석 $C_{13}H_{14}N_4O_4S$:

계산치(%) : C ; 48.44, H ; 4.38, N ; 17.38, S ; 9.95.

실측치(%) : C ; 48.55, H ; 4.26, N ; 17.11, S ; 9.58.

IR(Nujol) : 1762, 1739, 1682, 1600, 1553 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ : 9.12(1H,s) ; 8.87, 8.31(각각 1H,d,J=5Hz) ; 4.44(2H,q,J=7Hz) ; 3.18(2x3H,br,s) ; 1.40(3H,t,J=7Hz).

[제제예]

3-에톡시카르보닐-9-(4-모르폴리노티오-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(I a-1))

3-에톡시카르보닐-9-(4-모르폴리노티오-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘(I a-1))

	25mg
락토스	100mg
밀 전분	15mg
젤라틴	5mg
마그네슘 스테아레이트	5mg

총 150mg

이 물질을 캡슐을 채워, 캡슐을 수득한다.

[실험예 1 (스트레스성 궤양에 대한 효과)]

[시험 방법]

24시간동안 절식시킨 수컷 SD쥐(체중 : 260~290g)을 철사 그물-감금 케이지에 넣고 가슴까지 23°C의 물에 잠기게한다. 7시간후, 동물을 죽이고, 위를 잘라낸다. 위선 부위에 발생한 궤양 길이의 합을 계산하고, 궤양 발생 억제를 대조군과 비교하여 계산한다. 시험 화합물을 5% 아라비아고무 용액에 현탁시키고, 스트레스를 주기 30분 전에 경구 투여하였다.

[시험 화합물]

결과 표에 제시된 화합물 번호는 실시예에서 사용된 번호에 해당한다. 시메티딘을 대조 약제로 사용한다. 결과를 표 5에 제시한다.

[표 5]

투여량 (mg/kg)	억제율(%)								참고
	시험 화합물								
	7	9	13	14	16	17	18	19	
1				45					
3	46	33	34	50	40	74	80		
10	77	66	70	68	62	72	76	45	
30	71	80	81	89	85	70			56

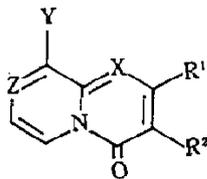
상기 결과로부터, 본 발명의 화합물(1)의 항 궤양 활성은 대조약제의 활성보다 약 10배 정도 강력하다. 본 발명은 화합물(실시예 번호 7, 14 및 17)을 생쥐(n=5-6)에게 복강내 투여하는 급성 독성 시험의 결과는 500mg/kg의 투여량까지도 죽는 경우가 없음을 나타내 준다. 본 발명의 화합물(1)은 각종 실험 궤양에 대해 뛰어난 항궤양 활성을 나타내며 하기 특징을 갖는다.

1. 본 발명의 화합물은 비-항 분비 위보호 형태의 항궤양제로서 유용하다.
 2. 본 발명의 화합물은 공지된 화합물 비하여 경구 경로에서 보다 우수한 항궤양 활성을 나타낸다.
- 따라서, 본 발명의 화합물은 위장 궤양의 치료 및 예방에 효과적이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(1)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 산부가

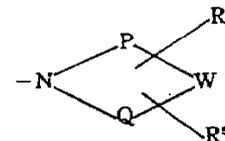


(1)

임.

[식중, R¹ 및 R²는 각각 동일하거나 다르며, 수소, C₁~C₄ 알킬, 시아노, 테트라졸릴, 카르복시 또는 C₁~C₄ 알킬옥시카르보닐이고 ; X는 Z는 각각 동일하거나 다르며, CH 또는 N이고 ; Y는 C₁~C₄

알킬티오, -CH₂SAr, -S-S-Ar, -SCOR³, -SCH₂R³ 또는 -SC(=NOH)Ar이다. (여기에서, Ar은 임의로 치환된



페닐, 임의로 치환된 티에닐 또는 C₁~C₄ 알킬옥시 카르보닐이고 ; R³는 -NR^{6,7}이다.

(여기에서, 임의의 P, Q 및 W에 결합될 수 있는 R⁴ 및 R⁵는 각각 동일하거나 다르며, 수소, 임의로 치환된 C₁~C₄ 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이거나 R⁴ 및 R⁵가 함께 축합 벤젠 고리를 형성할 수 있으며 ; P 및 Q는 각각 동일하거나 다르며, C₁~C₄ 알킬렌이고 ; W는 단일결합 또는 -O-, -S- 또는 임의로 치환된 -NH-이고 ; R⁶ 및 R⁷은 각각 동일하거나 다르며, C₁~C₄ 알킬이다.)

(단, Y가 -SCONR^{6,7}일때 R¹은 수소이어야 하며 R²는 테트라졸릴 또는 시아노이어야 한다)].

청구항 2

제1항에 있어서, 임의로 치환된 페닐의 치환기가 할로겐, C₁~C₄알콕시, C₁~C₄알콕시카르보닐, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 두개인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 임의로 치환된 티에닐의 치환기가 C₁~C₄알킬인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 치환기가 할로겐, 이소프로필카르바모일 또는 메틸렌디옥시로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 임의로 치환된 -NH-의 치환기가 R⁴ 또는 R⁵인 화합물.

청구항 6

유효성분으로서 제1항에 따른 화합물을 약리학상 유효한 양으로 함유함을 특징으로 하는 항게양제.