

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 233/96	(45) 공고일자 2003년12월31일
	(11) 등록번호 10-0400639
	(24) 등록일자 2003년09월23일
(21) 출원번호 10-1997-0707522	(65) 공개번호 특1999-0007998
(22) 출원일자 1997년10월23일	(43) 공개일자 1999년01월25일
번역문제출일자 1997년10월23일	
(86) 국제출원번호 PCT/JP1996/01171	(87) 국제공개번호 WO 1996/33974
(86) 국제출원일자 1996년04월26일	(87) 국제공개일자 1996년10월31일
(81) 지정국 국내특허 : 아일랜드 캐나다 중국 일본 대한민국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈	
(30) 우선권 주장 104314/1995 1995년04월27일 일본(JP)	
(73) 특허권자 미쯔비시 웰 파마 가부시키가이샤	
(72) 발명자	일본국 오오사카후 오오사카시 츄우오오구 히라노마치 2초오메 6반 9고오 아카호시 후미히코
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 요시우라 다쿠야
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 에다 마사히로
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 아시모리 아쓰유키
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 후쿠야마 하지메
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 나카지마 마사히데
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 이마다 데루아키
	일본국 오사카 573 히라카타시 쇼다이오타니 2-초메 25-1 오쿠니시 히데키
	일본국 시가 520 오프시 쓰키노와 5-초메 11-5 미야자키 미즈오
(74) 대리인	일본국 교토 617 나가오카교시 도모오카 4-초메 1-5 김석중, 최규팔

심사관 : 백경업

(54) 복소환식아미드화합물및그의의약용도

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 신규 복소환식 아미드 화합물, 약리학적으로 허용되는 그의 염, 의약 조성물 및 의약 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 약리적으로 유용하고, 진단에 유용하고 질병의 예방 및 치료에 유용한 피리돈- 및 피리미돈 아세트아미드 유도체, 및 약리학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기에 언급된 복소환식 아미드 화합물의 합성에 필요한 중간체에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 안지오텐신(angiotensin) II는 혈관의 강한 수축에 의한 혈관수축, 부신피질로부터 알도스테론(알도스테론은 나트륨을 보유함) 분비자극, 등과 같은 생리활성을 나타내며, 고혈압, 하이퍼카디아(hypercardia), 심근경색, 동맥경화, 당뇨병 및 비당뇨성 신장질환, PTCA(경피경관혈관성형술) 후 혈관 재발협착증 등과 같은 질환의 원인물질 또는 위험 인자라고 생각된다.

- <3> 이러한 안지오텐신 II는 생체에 존재한 10개 아미노산으로 구성된 펩티드인, 안지오텐신 I로부터 두 개의 아미노산 잔기의 분해에 의해 생성되며, 안지오텐신 전환 효소(ACE)가 그 분해에 포함된다는 것이 알려져 있다. 따라서, 상기에 언급된 질환의 예방 및 치료를 위해 여러 가지 ACE 억제제가 개발된 바

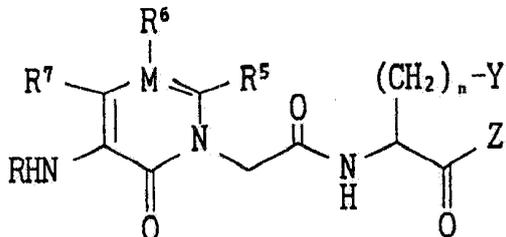
있다.

- <4> 한편, 최근에 세린 프로테아제의 아과 중 한가지인, 사람의 심장 키마제(chymase), 사람의 비만 세포 키마제 및 사람의 피부 키마제를 비롯한 키마제 군의 작용에 주의를 기울이고 있다.
- <5> 키마제가 상기에 언급된 안지오펜신 I의 안지오펜신 II로 전환에서 ACE와는 독립적인, 안지오펜신 II의 생성 경로에 관련되어 있다는 것이 규명된 바 있다(Okunishi et al., Jpn. J. Pharmacol. 1993, 62, p. 207 etc. and others). 또한, 키마제가 세포외 매트릭스, 시토킨, 서브스탄스 P, VIP(혈관작용 장 폴리펩티드), 아포프로테인 B 등과 같은 여러 가지 생리활성 물질을 기질로서 사용된다고 알려져 있고, 콜라게나제와 같은 다른 프로테아제의 활성화에 확실하다고 알려져 있다(Igakuno Ayumi, Miyazaki et al., 1995, 172, p. 559).
- <6> 따라서, 키마제 억제제는 안지오펜신 II 작용의 억제제, 그외에 키마제에 의해 야기된 여러 가지 질환의 예방 및 치료용 제제로 된다고 예상된다. 그 이유는 키마제 억제제가 ACE 비의존성 안지오펜신 II의 생성을 억제하기 때문이다. 이들 개념에 기초한 키마제 억제제에 관한 특허 출원이 이미 출원된 바 있다(W093/25574호)
- <7> 상기에 언급된 출원인 파이자 인코포레이드(PFIZER INC.)의 특허 출원 W093/25574호에서는 키마제(사람의 심장 키마제 포함) 억제제인 일련의 펩티드 화합물을 개시하고 있다. 그러나, 이들 화합물은 경구 흡수면에서 불만족스러운 펩티드 화합물이며, 약리 시험 데이터가 이용될 수 없다.
- <8> 제네카사(ZENECA LTD.)에 의해 출원된 특허출원(일본 특허공개 5-286946호, 6-56785호 및 W093/21210), J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3090, J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3303, J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3313 및 다른 문헌에서는 사람의 백혈구 엘라스타제 억제제인 복소환식 화합물을 개시하거나 보고하고 있으며, 이들 화합물이 사람의 백혈구 엘라스타제를 선택적으로 억제한다고 알려져 있다.
- <9> 따라서, 본 발명의 목적은 키마제 억제 활성이 우수한 신규 화합물, 그의 의약 조성물 및 키마제 억제제를 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

- <10> 본 발명자들은 상기에 언급된 목적을 성취하려는 시도로 예의 연구를 수행하였고, 제네카사에 의해 개시된 화합물 구조의 일부를 변형하고 또는 전환함으로써, 사람의 백혈구 엘라스타제와 같은 다른 효소를 억제함이 없이 높은 선택성으로서, 사람이 심장 키마제를 포함한, 키마제 군을 억제하고, 우수한 흡수성 및 안전성을 나타내는 화합물을 얻을 수 있으며, 이로서 본 발명을 완성하게 되었다.
- <11> 따라서, 본 발명은 다음 화학식(1)의 복소환식 아마이드 화합물(이후 이 화합물은 또한 화합물(1)로서 언급됨) 및 약리적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다:

- <12> [화학식 1]



- <14> 상기 식에서

- <15> R은 수소, 알킬, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COR}^1$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{CONHOR}^1$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^1$, $\text{CONHSO}^2\text{R}^1$, $-\text{COSR}^1$, $-\text{COCOR}^2$, $-\text{COCOOR}^2$, $-\text{CONHCOOR}^2$, $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$, $-\text{CSXR}^1$, $-\text{SO}_2\text{WR}^1$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 또는 $-\text{SO}_2\text{E}$ 이며

- <16> 여기서

- <17> R^1 및 R^1 는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬이고, R^2 , R^3 및 R^4 는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고, $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 는 결합하여 헤테로사이클을 나타낼 수 있고, X는 직접 결합, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, 또는 $-\text{S}-$ 이고, W는 직접 결합 $-\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOO}-$ 또는 $-\text{NHCONH}-$ 이며, E는 히드록시 또는 아미노이고;

- <18> R^5 , R^6 및 R^7 는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이며, 또는 R^5 , R^6 및 R^7 중 한가지가 아릴, 아릴알킬, 아릴알칸일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알칸일이고 나머지가 수소이며;

- <19> M은 탄소 또는 질소이며, 단 M이 질소일 때, R^6 는 존재하지 않고,

- <20> Y는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

- <21> Z는 $-\text{CF}_2\text{R}^8$, $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$, $-\text{COOR}^9$ 또는 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 이며,

- <22> 여기서

<23> R^8 은 수소, 할로겐, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이며, R^9 와 R^{10} 은 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로사이클알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이며, $-NR^9R^{10}$ 은 결합하여 헤테로사이클을 나타낼 수 있으며;

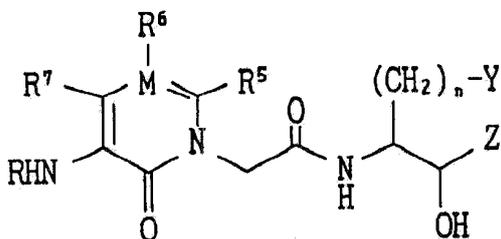
<24> n은 0 또는 1이고;

<25> 단, 상기에 언급된 기중에서, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄일, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬은 임의로 치환체를 가질 수 있다.

<26> 본 발명은 또한 화학식(I)에서 Y가 임의로 치환체가 있는 아릴인 상기에 언급된 복소환식 아미드 화합물, 및 약리학적으로 허용되는 그의 염; 화학식(I)에서 Z가 $-CF_2R^8$ 또는 $-CF_2CONR^9R^{10}$ 인 상기에 언급된 복소환식 아미드 화합물, 및 약리학적으로 허용되는 그의 염; 및 화학식(I)에서 R^5 , R^6 및 R^7 중 한가지가 임의로 치환체가 있는 아릴이고 나머지가 수소이며, 단 M이 질소일 때, R^6 가 존재하지 않는 상기에 언급된 복소환식 아미드 화합물, 및 약리학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

<27> 본 발명은 또한 화합물(I)을 합성하는데 유용한 화학식(II)의 화합물에 관한 것이다.

<28> [화학식 II]



<30> 상기 식에서 각 기호는 상기에 정의된 것과 같다(이후 이 화합물을 또한 화합물(II)로 칭함).

<31> 본 발명은 또한 화합물(I) 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염 및 약리학적으로 허용되는 담체를 함유한 약제 조성물, 및 그의 약제 용도, 특히 키마제 억제제에 관한 것이다.

<32> 본 명세서에서 사용된 각 기호를 다음에 설명한다.

<33> R , R^1 , $R^{1'}$ 및 R^2-R^{10} 에서 알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 바람직하게는 탄소원자수 1 내지 6개이고, 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실 등이다.

<34> R^1 , $R^{1'}$, R^9 , R^{10} 및 Y에서 시클로알킬은 바람직하게는 탄소원자수 3 내지 7개이고, 구체적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸등이다.

<35> R^1 , $R^{1'}$, R^9 및 R^{10} 에서 시클로알킬알킬은 상기과 동일한 시클로알킬 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 1 내지 3개이다. 그의 일예는 시클로프로필메틸, 2-시클로부틸에틸, 3-시클로펜틸프로필, 시클로헥실메틸, 2-시클로헥실에틸, 시클로헵틸메틸 등을 포함한다.

<36> R^1 , $R^{1'}$, R^5-R^{10} 및 Y에서 아릴은 바람직하게는 페닐, 나프틸, 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 기 등이며, 여기서 적어도 한 개의 링은 아로마틱 링(예, 인덴일)이다.

<37> R^1 , $R^{1'}$ 및 R^2-R^{10} 에서 아릴알킬은 상기과 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 1 내지 3개를 가진다. 그의 일예는 벤질, 펜에틸, 3-페닐프로필, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 2-(1-나프틸)에틸, 2-(2-나프틸)에틸, 3-(1-나프틸)프로필, 3-(2-나프틸)프로필 등을 포함한다.

<38> R^5-R^7 에서 아릴알켄일은 상기과 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 2 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 3-페닐-2-프로펜일, 4-페닐-3-부텐일, 5-페닐-4-펜텐일, 6-페닐-5-헥센일, 3-(1-나프틸)-2-프로펜일, 4-(2-나프틸)-3-부텐일 등을 포함한다.

<39> R^8-R^{10} 에서 아릴알켄일은 상기과 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 바람직하게는 탄소원자 3 내지 6개이다. 그의 일예는 3-페닐-2-프로펜일, 4-페닐-3-부텐일 등을 포함한다.

<40> R^1 , $R^{1'}$, R^5-R^{10} 및 Y에서 헤테로아릴은 바람직하게는 탄소원자와 1 내지 4개의 헤테로 원자(산소, 황 또는 질소)를 가진 5 또는 6-원 링 및 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 헤테로아릴, 구체적으로는 벤조 유도체, 및 프로펜일렌, 트리메틸렌 또는 테트라메틸렌을 그것과 융합하여 생성된 것들, 및 그의 안정한 N-옥사이드 등이다. 그의 일예는 피롤릴, 푸릴, 티엔일, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,3,5-옥사디아졸릴,

1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피리딜, 피란일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 1,2,4-트리아진일, 1,2,3-트리아진일, 1,3,5-트리아진일, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아나프텐일, 이소티아나프텐일, 벤조푸란일, 이소벤조푸란일, 크로멘일, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라진일, 퀴옥살린일, 쿠나졸린일, 신놀린일, 벤족사진일 등을 포함한다.

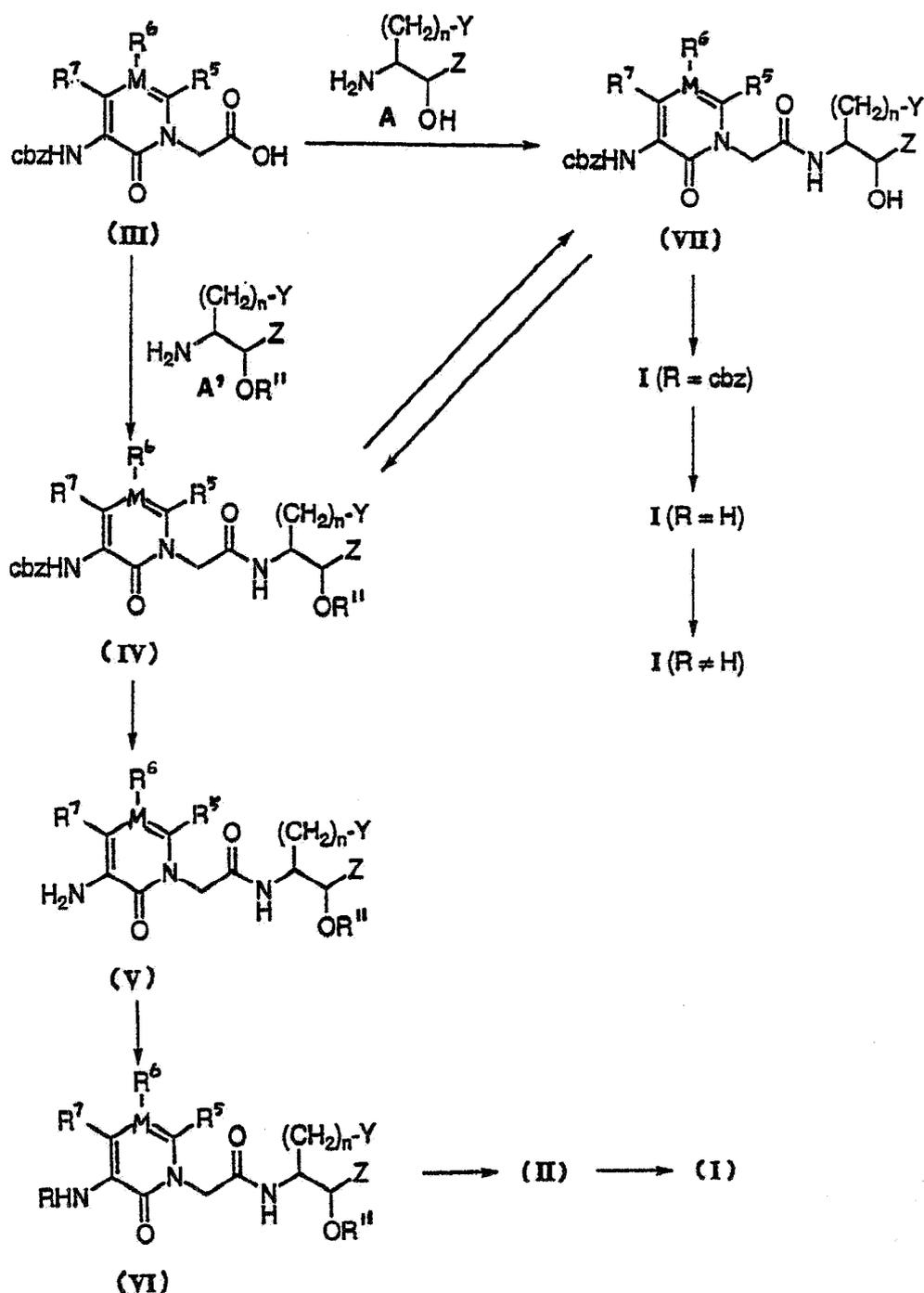
- <41> R^1 , $R^{1'}$ 및 R^{5-10} 에서 헤테로아릴알킬은 상기와 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 1 내지 3개를 가진다. 그의 일예는 2-피롤릴메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-티엔일메틸, 2-(2-피리딜)에틸, 2-(3-피리딜)에틸, 2-(4-피리딜)에틸, 3-(2-피롤릴)프로필 등을 포함한다.
- <42> R^{5-7} 에서 헤테로아릴알켄일은 상기와 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 2 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 3-(2-피리딜)-2-프로펜일, 4-(3-피리딜)-3-부텐일, 5-(2-피롤릴)-4-펜텐일, 6-(2-티엔일)-5-헥센일 등을 포함한다.
- <43> R^8 - R^{10} 에서 헤테로아릴알켄일은 상기와 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 3 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 3-(2-피리딜)-2-프로펜일, 4-(2-피리딜)-3-부텐일 등을 포함한다.
- <44> R^1 및 $R^{1'}$ 에서 헤테로사이클은 탄소원자와 1 내지 4개의 헤테로 원자(산소, 황 또는 질소)를 가진 4 내지 6-원 링이며, 구체적으로 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페리디노, 피페라진일, 모르폴린일, 모르폴리노, 티오모르폴린일, 옥소티오모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 테트라히드로피란일, 디옥사시클로헥실 등이다.
- <45> $-NR^3R^4$ 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 표시된 헤테로사이클은 탄소원자, 적어도 한 개의 질소 원자 및 임의로 다른 헤테로 원자(산소 또는 황)를 가진 4 내지 6-원 링이며, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리디노, 피페라진일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 옥소티오모르폴리노, 디옥소티오모르폴리노 등에 의해 구체화된다.
- <46> R^1 , $R^{1'}$, R^9 및 R^{10} 에서 헤테로사이클알킬은 상기(R^1 , $R^{1'}$)와 동일한 헤테로사이클 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 1 내지 3개를 가진다. 그의 일예는 아제티딘일메틸, 피롤리딘일프로필, 피페리딘일메틸, 피페리디노에틸, 피페라진일메틸, 모르폴린일프로필, 모르폴리노에틸, 티오모르폴린일메틸, 옥소티오모르폴린일메틸, 디옥소티오모르폴린일메틸, 테트라히드로피란일프로필, 디옥사시클로헥실메틸 등을 포함한다.
- <47> R^8 에서 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요드에 의해 구체화된다.
- <48> R^8 에서 퍼플루오로알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 1 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필 등을 포함한다.
- <49> R^8 에서 아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 바람직하게는 탄소원자 1 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸, 아미노펜틸, 아미노헥실 등을 포함한다.
- <50> R^8 에서 알킬아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 바람직하게는 탄소원자 1 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 메틸아미노메틸, 메틸아미노에틸, 에틸아미노프로필, 에틸아미노부틸, 메틸아미노펜틸, 메틸아미노헥실 등을 포함한다.
- <51> R^8 에서 디알킬아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 바람직하게는 탄소원자 1 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸, 디에틸아미노프로필, 디에틸아미노부틸, 디메틸아미노펜틸, 디메틸아미노헥실 등을 포함한다.
- <52> R^8 에서 알콕시알킬은 각각 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알콕시 성분과 알킬 성분을 가지며 바람직하게는 탄소원자 1 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시프로필, 에톡시부틸, 메톡시펜틸, 메톡시헥실 등을 포함한다.
- <53> R^8 에서 히드록시알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 바람직하게는 탄소원자 1 내지 6개를 가진다. 그의 일예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 히드록시펜틸, 히드록시헥실 등을 포함한다.
- <54> R^9 및 R^{10} 에서 알켄일은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자 3 내지 6개를 가지며, 2-프로펜일, 3-부텐일, 4-펜텐일, 5-헥센일 등에 의해 구체화된다.
- <55> 상기에 언급된 치환체 중에서, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄일, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬은 다음중 하나이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다.
- <56> 치환체의 일예는 할로겐, 히드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 포르밀, 아실옥시, 옥소, 페닐, 아릴알킬, $-COORa$, $-CH_2COORa$, $-OCH_2COORa$, $-CONRbRc$, $-CH_2CONRbRc$, $-OCH_2CONRbRc$, $-COO(CH_2)_2NRf$, $-SO_2T^1$, $-CONRdSO_2T^1$, $-NRf$, $-NRgCHO$, $-NRgCOT^2$, $-NRgCOOT^2$, $-NRhCQRiRj$, $-NRkSO_3T^3$, $-SO_2NRlRm$, $-SO_2NRnCOT^4$ 등을 포함한다.
- <57> 상기에 언급된 치환체에 관해, 할로겐, 알킬 및 아릴알킬은 상기에 언급된 것들에 의해 구체화된다. 알콕시는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자수가 1 내지 6개이다. 그의 일예는

메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함한다. 알킬티오는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자수가 1 내지 6개이다. 그의 일에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오, 펜틸티오, 헥실티오 등을 포함한다. 아실옥시는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 바람직하게는 탄소원자수가 1 내지 6개이다. 그의 일에는 포르밀옥시, 아세틸옥시, 프로피온일옥시, 부틸릴옥시, 발레릴옥시, 피발로일옥시, 헥산오일옥시 등을 포함한다.

- <58> Ra-Rn은 수소, 알킬(상기에 정의된 것과 같음) 또는 아릴알킬(상기에 정의된 것과 같음)을 의미한다. -NR_bR_c, -NReR_f, -NR_iR_j 및 -NR_lR_m은 인접 질소와 다같이 헤테로사이클(-NR³R⁴ 및 -NR⁹R¹⁰)에 의해 구체화된 것들과 동일, 상기에 언급된 치환체에 의해 치환될 수 있음)을 뜻할 수 있고, -NReR_f는 =O를 가진 헤테로아릴(예, 2-피롤리딘-1-일, 숙신이미도, 옥사졸리딘-2-온-3-일, 2-벤족사졸리논-3-일, 프탈이미도, 시스-헥사히드로프탈이미도 등)을 뜻할 수 있다. T¹-T⁴는 상기에 언급된 R¹과 동일한 기를 의미하며, 상기에 언급된 치환체에 의해 치환될 수 있다. Q는 =O 또는 =S를 의미한다.
- <59> 화합물(1)은 -(CH₂)_n-Y가 결합된 비대칭 탄소로 인해 광학 활성 화합물과 라세메이트로서 존재할 수 있다. 그 라세메이트는 자체 공지된 방법에 의해 광학활성 화합물로 분해될 수 있다. 화합물(1)이 추가의 비대칭 탄소를 가지고 있을 때, 화합물은 부분입체이성체 혼합물 또는 단일 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 각각의 부분입체이성체는 자체 공지된 방법에 의해 분리될 수 있다.
- <60> 화합물(1)은 다형체(polymorphism)를 나타낼 수 있고, 한가지 이상의 토오토머로서 존재할 수 있다. 이에 더하여, 용매화물(예, 케톤 솔베이트, 하이드레이트등)로서 존재할 수 있다.
- <61> 따라서, 본 발명은 상기에 언급된 어떠한 입체이성체, 광학 이성체, 다형체, 토오토머, 용매화물 및 그의 임의 혼합물을 포함한다.
- <62> 화합물(1)이 산성 화합물일 때, 약리적으로 허용되는 그의 염은 알칼리 금속염(예, 리튬, 소듐, 포타슘 등과의 염), 알칼리 토금속염(예, 칼슘, 마그네슘 등과의 염), 알루미늄염, 암모늄염, 유기 염기와의 염(예, 트리에틸아민, 모르폴린, 피페리딘, 트리에탄올아민 등과의 염), 등에 의해 구체화된다.
- <63> 화합물(1)이 염기성 화합물일 때, 약리적으로 허용되는 그의 염은 무기산 부가염(예, 염산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 황산, 인산 등과의 염), 유기산 부가염(예, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 시트르산, 말론산, 푸마르산, 글루타르산, 아디프산, 말레산, 타르타르산, 숙신산, 만델산, 말산 등과의 염), 아미노산과의 염(예, 글루탐산, 아스파르트산 등과의 염), 등에 의해 구체화된다.
- <64> 본 발명의 화합물 중에서, 바람직한 화합물은 화학식(1)에서, Y가 임의로 치환체가 있는 아릴인 화합물; 화학식(1)에서, Z가 -CF₂R⁸ 또는 -CF₂CONR⁹R¹⁰인 화합물; 화학식(1)에서 R⁵, R⁶ 및 R⁷중 한가지가 임의로 치환체를 가진 아릴이고 나머지가 수소이며, 단 M이 질소일 때, R⁶가 존재하지 않는 화합물, 등이다.
- <65> 보다 바람직한 화합물은 이후 언급될 실시예의 화합물, 즉 실시예 3, 4, 7, 8, 29, 33, 48, 50, 61, 62, 83, 84, 87, 88, 90 및 93의 화합물 등에 의해 구체화된다.
- <66> 본 발명의 화합물(1)의 제조방법은 다음 반응식 1에서 제시된다.

<67>

[반응식 I]



<69>

상기 식에서 R'' 은 히드록시-보호기(예, tert-부틸디메틸실릴, 트리소프로필실릴, tert-부틸디페닐실릴 등)이고, cbz는 벤질옥시카르보닐이고 다른 기호는 상기에 정의된 것과 같다.

<70>

상기 반응식 I에서 제시된 바와 같이, 화합물(III)은 아민 A와 축합하여 화합물(VII)을 제공하며 또는 화합물(III)이 아민 A'과 축합하여 화합물(IV)을 제공한다.

<71>

화합물(III)은 간행물(예, 일본특허공개공보 6-56785호, 5-286946호, Warner et al., J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3090, Damewood et al., J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3303, Veale et al., J. Med. Chem. 1995, 38, p. 98, W093/21210 등)에 개시된 화합물일 수 있으며 또는 이들 간행물을 근거로 한 종래 방법에 의해 제조될 수 있다. 아민 A 및 아민 A'의 제조방법은 이후 기술될 것이다.

<72>

본 축합반응에 사용되고 화합물(III)의 카복실산을 활성화하는 축합제는 적합하게는 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)/히드록시 벤조트리아졸(HOBT), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드(WSCI), 그의 히드록로라이드/HOBT, WSCI 또는 그의 히드록로라이드/4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린(EEDQ), 카르보닐디이미다졸(CDI)/HOBT, 디에틸포스포릴시아나이드 등일 수 있다.

<73>

상기 반응은 일반적으로 불활성 용매에서 수행되며 여기서 사용된 불활성 용매는 그것이 비양성자성인 한 어떠한 것도 가능하다. 그의 적합한 일예는 아세트니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, N,N-디

메틸포름아미드 등을 포함한다. 축합반응은 일반적으로 -30°C 내지 80°C , 바람직하게는 0°C 내지 25°C 의 온도에서 수행된다.

- <74> 이와 같이 얻어진 화합물(VII)의 히드록시기를 보호시켜 화합물(IV)을 제공할 수 있다. 반대로, 화합물(IV)의 히드록시-보호기(R^{11})를 탈보호시켜 화합물(VII)을 제공할 수 있다.
- <75> 화합물(IV)의 벤질옥시카르보닐을 종래의 방법, 이를테면 가수소분해반응 등에 의해 제거하여 화합물(V)을 제공할 수 있다.
- <76> 화합물(V)의 복소환식 링(예, 피리돈 링 또는 피리미돈 링)상의 탄소에 결합된 아미노를 종래의 방법에 의해 아실화 또는 술폰일화하여 ROI 수소가 아닌 치환체인 화합물(VI)을 제공한다.
- <77> ROI $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COR}^1$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{CONHOR}^1$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$, $-\text{COSR}^1$, $-\text{COCOR}^2$, $-\text{COCOOR}^2$, $-\text{CONHCOOR}^2$ 또는 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 인 화합물(VI)은 산할라이드와 같은 활성 카르복실산 유도체를 사용하고, 카르복실산과 커플링제를 사용하고, 및 다른 방법에 의해 합성된다.
- <78> ROI $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 또는 $-\text{CONHCOOR}^2$ 인 화합물(VI)을 이소시아네이트 등을 사용하여 합성할 수 있다. 다른 방도로서, 카르보닐디이미다졸, 포스겐, 디포스겐(트리클로로메틸클로로포르메이트), 트리포스겐[비스(트리클로로메틸)카르보네이트] 등을 식 R^1OH 의 알코올, 식 R^1SH 의 티올 또는 식 R^1NH_2 , $(\text{R}^1)_2\text{NH}$ 또는 R^1ONH_2 아민, 및 트리에틸아민과 같은 염기 등과 함께 사용한다.
- <79> ROI $-\text{CSXR}^1$ 인 화합물(VI)을 합성할 때, 이를 위한 방법은 활성화 티오카르복실산 유도체(예, 티오일 클로라이드, 디티오산의 저급 알킬 에스테르 등)의 사용, 티오산과 커플링제의 사용, 등을 포함한다. 다른 방도로서, 디메틸 트리티오카르보네이트 등을 식 R^1OH 의 알코올, 식 R^1SH 의 티올 또는 R^1NH_2 의 아민과 함께 사용하는 방법이 이용될 수 있다. X가 $-\text{NH}-$ 인 화합물(VI)을 합성할 때, 이소티오시아네이트가 사용될 수 있다.
- <80> ROI $-\text{SO}_2\text{WR}^1$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{E}$ 인 화합물(VI)을 합성할 때, 다음 방법이 술폰일화에 적합하다. 예를들어, 식 $\text{HO}-\text{SO}_2\text{WR}^1$, $\text{HO}-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ 또는 $\text{HO}-\text{SO}_2\text{E}$ 의 술폰산, 또는 상응하는 산 할라이드, 특히, 식 $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{WR}^1$, $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ 또는 $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{E}$ 의 술폰일(또는 술폰모일) 클로라이드와 유기 염기(예, 트리에틸아민, 피리딘 등) 또는 무기 염기(예, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 등)를 불활성 용매(예, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 톨루엔 등)에서 사용한다.
- <81> 화합물(VI)이 R 또는 Z에서 각 치환체의 일 치환체로서 Ra 가 수소인 $-\text{COORa}$ (카르복실)을 포함할 때, 예를들어, 그 화합물은 적절히 제거될 수 있는 산보호기를 이용하여 합성된 상응하는 에스테르(치환체의 치환체로서, Ra 가 수소가 아닌 $-\text{COORa}$ 를 가진 화합물(VI))를 분해하여 얻어진다. 이러한 분해반응은 유기 화학에서 알려진 다양한 방법, 이를테면 리튬 히드록시드 또는 소듐 히드록시드를 이용한 염기성 가수분해 또는 벤질 에스테르 등의 가수소분해반응에 의해 수행될 수 있다.
- <82> 화합물(VI)이 R 또는 Z에서 각 치환체의 일 치환체로서 $-\text{COORa}$, $-\text{CONRbRc}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$ 또는 $-\text{CONRdSO}_2\text{T}^1$ 을 포함할 때, 그 화합물은 식 HORa , HNRbRc , $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$ 또는 $\text{HNRdSO}_2\text{T}^1$ ($\text{Ra}-\text{Rf}$ 가 수소가 아닐 때)의 화합물, 및 치환체의 치환체로서 Ra 가 수소인 $-\text{COORa}$ (카르복실)를 가진 화합물(VI), 또는 그의 활성 유도체를 반응시켜 얻어진다.
- <83> 화합물(VI)이 R^5-R^7 , R 또는 Z에서 각 치환체의 일 치환체로서 $-\text{OCH}_2\text{COORa}$ 또는 $-\text{OCH}_2\text{CONRbRc}$ 를 포함할 때, 예를들어, 그 화합물은 소듐 하이드리드 등과 같은 염기의 존재하에 식 $\text{BrCH}_2\text{COORa}$, ICH_2COORa , $\text{BrCH}_2\text{CONRbRc}$ 또는 $\text{ICH}_2\text{CONRbRc}$ ($\text{Ra}-\text{Rc}$ 가 수소가 아닐 때)의 화합물 및 치환체의 치환체로서 히드록시를 가진 화합물(VI)을 반응시켜 얻어진다.
- <84> 화합물(VI)이 R^5-R^7 , R 또는 Z에서 각 치환체의 일 치환체로서 $-\text{NRgCO}_2\text{T}^2$, $-\text{NR}_2\text{COO}_2\text{T}^2$, $-\text{NRhCQNRiRj}$, $-\text{NRkSO}_2\text{T}^3$ 또는 아실옥시를 포함할 때, 예를들어, 그 화합물은 식 HOCOT^2 , HOCO_2T^2 , HOCQNRiRj 또는 HOSO_2T^3 의 산의 활성 유도체와, 치환체의 치환체로서 히드록시 또는 $-\text{NHRg}$, $-\text{NHRh}$ 또는 $-\text{NHRk}$ 와 같은 아미노를 가진 상응하는 화합물(VI)을 반응시켜 얻어진다.
- <85> 화합물(VI)이 R^5-R^7 , R 또는 Z에서 헤테로아릴-N-옥사이드를 포함할 때, 그 화합물은 아세톤 등에서 디옥시관과 같은 종래의 산화제를 사용하여 R^5-R^7 , R 또는 Z에서 헤테로아릴을 가진 상응하는 화합물(VI)을 산화시켜 얻어진다.
- <86> R, Z 등에서 각 치환체의 일 치환체의 전환 등이 화합물(VI)에 관련하여 설명되는 중에, 이러한 전환 등은 화합물(VI)에만 국한되는 것이 아니라, 그들이 화학 구조에 존재한 다른 작용기에 영향이 없는 한, 여러 가지 다른 화합물에 적용될 수 있다. 예를들어, R, Z 등에서 치환체의 치환체가 아미노 또는 히드록시일 때, 그 전환은 바람직하게도 화합물(VI)에 대한 것이 아니라 화합물(I)에 대해 수행된다.
- <87> 화합물(II)은 화합물(VI)의 히드록시-보호기(R^{11})를 제거함으로써 얻어진다. 이 화합물(II)은 화합물(I)의 합성용 중간체로서 유용하다.
- <88> 히드록시-보호기는 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드를

이용하여 제거되며, 여기서 반응 혼합물은 아세트산과 같은 산을 이용하여 완충화하는 것이 바람직하다.

<89> 그후, 화합물(II)의 히드록시를 산화시켜 화합물(I)을 제공한다.

<90> 산화반응은 예를들어 톨루엔과 같은 불활성 용매하에 대략 상온에서 과량의 디메틸 술폭시드와 수용성 카르보디이미드를 사용하고 촉매로서 디클로로아세트산을 사용하여 수행되는 것이 바람직하다. 다른 유용한 방법은 예를들어, 알칼리 포타슘 퍼망간에이트 수용액의 사용; 옥살일 클로라이드, 디메틸 술폭시드 및 삼차 아민의 사용; 무수초산과 디메틸 술폭시드의 사용; 피리딘-황 트리옥시드 착체 및 디메틸 술폭시드의 사용; 메틸렌 클로라이드내 크롬(VI) 옥시드-피리딘 착체의 사용, 및 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드내 퍼요디난(예, 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요드옥솔-3(1H)-온)과 같은 초원자가 요드 시약의 사용을 포함한다.

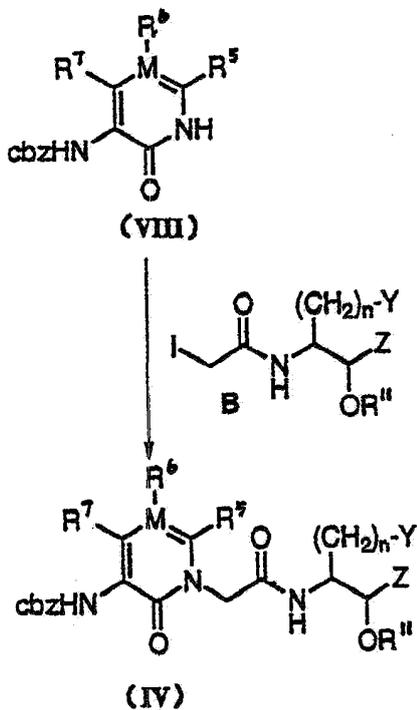
<91> 화합물(III)과 아민 A의 축합 또는 화합물(IV)의 히드록시-보호기 제거에 의해 얻어진, 화합물(VII)의 히드록시를 상기에 언급된 방법에 의해 산화시켜 벤질옥시카르보닐에 의해 보호된 아미노를 가진 화합물(I)을 제공한다.

<92> 그후 상기에 언급된 방법에 의해 벤질옥시카르보닐을 제거함으로써 이 화합물을 탈보호시켜 R이 수소인 화합물(I)을 제공한다.

<93> 이 화합물에 아실화반응 등을 수행하여 R이 수소가 아닌 화합물(I)을 제공한다.

<94> 반응식 II는 화합물(IV)의 다른 제조방법을 제시한다. 이 방법은 M이 탄소일 때에만 적용될 수 있다.

<95> [반응식 II]



<97> 상기 식에서 각 기호는 상기에 정의된 것과 같다.

<98> 상기 반응식 II에서 제시된 바와 같이, 화합물(VIII)(일본특허공개공보 6-56785, Warner et al., J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3090 및 Damewood et al., J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3303과 같은 간행물에 개시된 화합물, 또는 이들 간행물에 따른 종래 방법에 의해 제조된 화합물) 및 화합물 B를 반응시켜 화합물(IV)을 제공한다. 화합물 B의 제조방법은 이후 기술될 것이다.

<99> 이 반응은 예를들어 일본특허공개공보 6-56785호 및 J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3303에 개시된 바와 같이, 비양성자성 용매, 특히 N,N-디메틸포름아미드와 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매에서 염기, 이를테면 소듐 하이드리드와 포타슘 하이드리드를 이용하여 -30°C 내지 80°C, 바람직하게는 0°C 내지 30°C에서 화합물(VIII)을 처리한 다음 얻어진 화합물을 -30°C 내지 80°C, 바람직하게는 0°C 내지 30°C에서 화합물 B와 반응시키는 것을 포함한다.

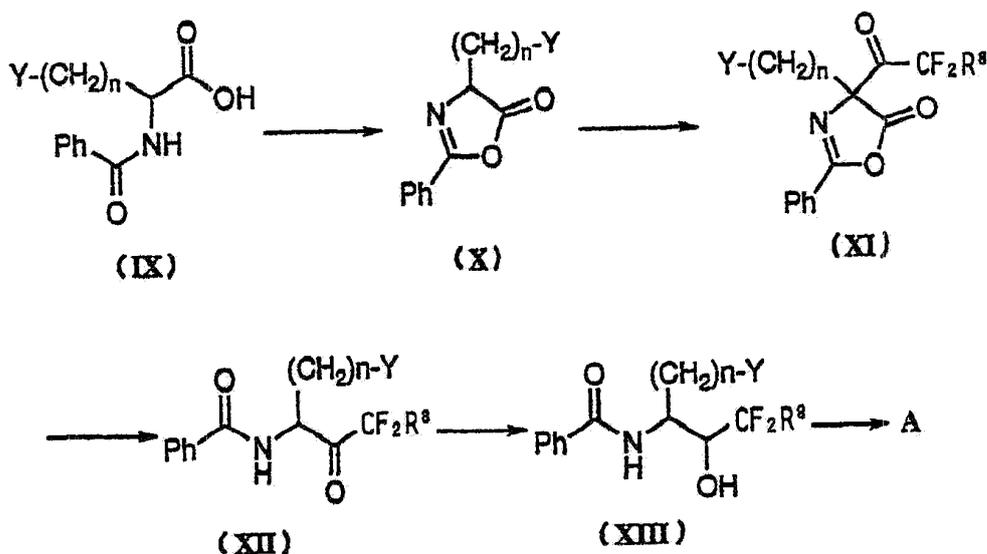
<100> 이와 같이 얻어진 화합물(IV)을 반응식 I에 제시된 방법에 의해 화합물(I)로 전환시킨다.

<101> 상기에 언급된 합성에 필요한 아민 A, 아민 A' 및 화합물 B는 다음 반응식 III-VIII에서 제시된 방법에 의해 합성될 수 있다.

<102> 반응식 III에서, Z가 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 이며 여기서 R^8 이 수소, 불소, 알킬 또는 퍼플루오로알킬인 아민 A의 합성 방법이 제시되어 있다.

<103>

[반응식 III]



<105>

상기 식에서 Ph는 페닐이고 다른 기호는 상기에 정의된 것과 같다.

<106>

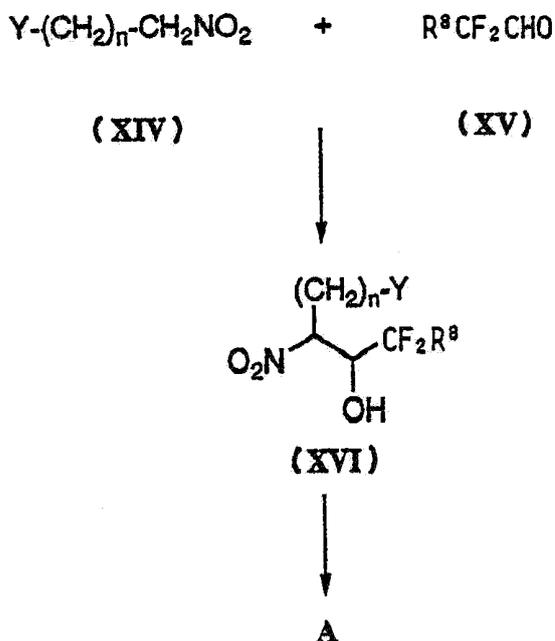
Kolb et al. (Liebigs Ann. Chem. 1990, p. 1) 및 Peet et al. (J. Med. Chem. 1990, 33, p. 394)의 보고서에서 기술된 바와 같이, N-아로일아미노산 유도체(IX)를 무수초산으로 처리하여 옥사졸론(X)을 제공한다. 이 옥사졸론(X)을 원하는 Z를 가진 무수초산(예, Z가 CF₃일 때, 그것은 무수 트리플루오로아세트산임)과 반응시켜 아실이 도입된 화합물(XI)을 제공한다. 그 후, 그 화합물을 옥살산을 이용하여 탈카복실화시켜 화합물(XII)을 제공하고, 이어서 -CF₂R⁸에 인접한 카르보닐을 환원시켜 화합물(XIII)을 제공한다. 끝으로, 아로일을 제거하기 위해 산을 사용한 가수분해로서 아민 A를 제공한다.

<107>

반응식 IV에 제시된 다음 방법에서, Z가 -CF₂R⁸이며 여기서 R⁸이 수소, 불소, 알킬 및 퍼플루오로 알킬에 국한하지 않는 아민 A를 합성할 수 있다.

<108>

[반응식 IV]



<110>

상기 식에서 각 기호는 상기에 정의된 것과 같다.

<111>

McBee et al. (J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, p. 4053)의 보고서에서 기술된 바와 같이, 적합한 니트로알칸(XIV)을 화합물(XV)과 축합시켜 니트로 알코올(XVI)을 제공한다. 화합물(XV)은 예를 들어 유기화학에서 일반적인 방법과 결합한 Welch(Tetrahedron Lett. 1987, 43, p. 3123)의 보고서에 개시된 방법의 의해 합성될 수 있다. 이에 더하여, 화합물(XV)은 하이드라이드 또는 헤미아세탈로서 존재할 수 있다. 그 후, 예를 들어 Abeles et al. (Biochemistry, 1987, 26, p. 4474)의 방법에 따라, 이 화합물(XVI)의 니트로를 적합한 환원제로써 환원시켜 아민 A를 제공한다.

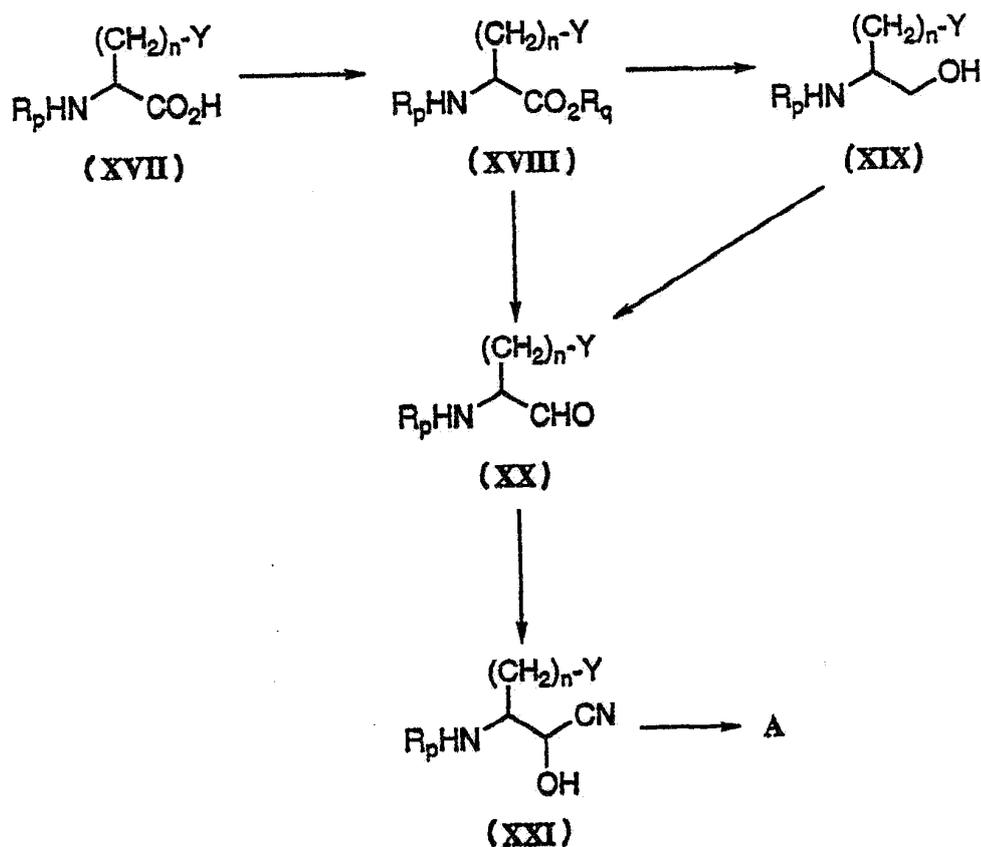
<112>

R⁸이 아미노 및 히드록시를 가진 치환체일 때, 그 아미노 등은 상기에 언급된 각 반응에서 안정

한 보호기에 의해 보호될 필요가 있다.

<113> 반응식 V는 Z가 $-COOR^9$ 인 아민 A의 합성 방법을 제시한다.

<114> [반응식 V]



<116> 상기 식에서 R_p 는 아미노-보호기(예, 벤질옥시카르보닐(cbz), tert-부톡시카르보닐(BOC) 등)이며, R_q 는 탄소원자수가 1 내지 6개인 알킬이고 다른 기호는 상기에 정의된 것과 같다.

<117> 화합물(XVII)을 처음에 에스테르화하여 화합물(XVIII)을 제공한다.

<118> 이 에스테르화반응은 예를들어 그 화합물을 포타슘 하이드로겐카보네이트와 같은 염기의 존재하에 R_q 에 상응하는 알킬 할라이드와 반응시키고, 또는 디아조알칸과 반응시킴으로서 수행될 수 있다.

<119> 아미노가 보호된 식(XVII)의 여러 가지 α -아미노산은 상용될 수 있지만, 반면에 상용될 수 없는 것을 사용할 때, 이러한 α -아미노산은 알데히드 $Y-(CH_2)_nCHO$ 로부터 Strecker 합성 방법 또는 자체 공지된 다른 방법에 의해, 아미노산을 얻고, 이어서 아미노의 보호에 의해 합성될 수 있다.

<120> 그후, 화합물(XVIII)을 예를들어 디소부틸알루미늄 하이드리드를 이용하여 환원시켜 화합물(XX)을 용이하게 제공한다. Fehrentz et al.(Synthesis, 1983, p. 676)의 보고서에서 제시된 바와 같이, 화합물(XVII)을 N,O-디메틸히드록시아민과 축합시켜 아미드 유도체를 제공하고 원하는 합성을 위해 그 유도체를 리튬 알루미늄 하이드리드로써 환원시킨다.

<121> 다른 방법은 화합물(XVIII)을 예를들어 소듐 보로하이드리드/리튬 클로라이드로써 환원시켜 화합물(XIX)을 제공하고 화합물(XIX)을 화합물(II)의 화합물(I)로 전환을 위해 기재된, 산화방법에 의해 산화시켜 화합물(XX)을 제공하는 것을 포함한다.

<122> 그후, 화합물(XX)을 수용액내 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 및 디옥산과 같은 보조 용매의 존재하에 시아나이드염, 바람직하게는 포타슘 시아나이드 또는 소듐 시아나이드로써 처리하여 화합물(XXI)을 제공한다.

<123> 이와 같이 얻어진 화합물(XXI)은 알코올의 첨가에 의한 시아노의 분해에 의해 Z가 $-COOR^9$ 인 아민 A로 전환될 수 있다.

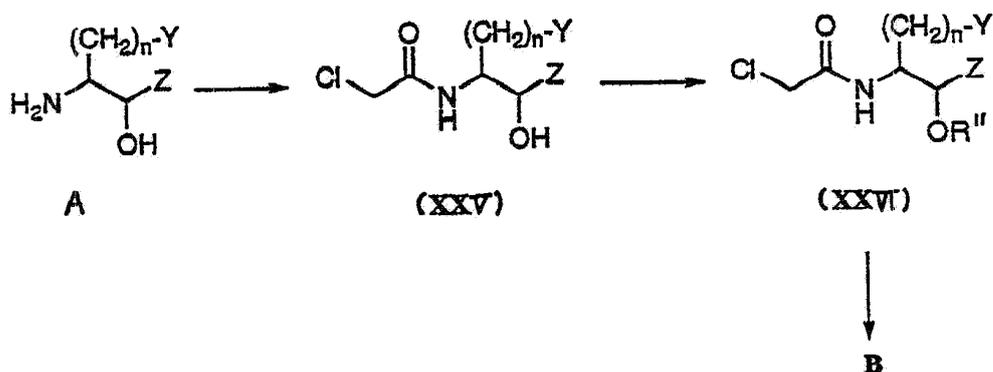
<124> 이 반응은 일반적으로 적합한 양성자원(예, 염화수소)의 존재하에 화합물(XXI)과 화합물 R^9 애를 반응시켜 수행된다. 이 경우에, 아미노의 보호기 R_p 는 동시에 제거될 수 있다. 반대의 경우에, 보호기를 자체 공지된 방법에 의해 제거한다. 상기에 기재된 것은 R^9 가 아미노 등을 가진 치환체일 때를 나타낸다는 포인트에서 기재된 것이다.

<125> Z가 $-CONR^9R^{10}$ 일 때, 아민 A는 다음과 같이 합성된다.

<126> Z가 $-COOR^9$ 인 아민 A의 아미노기는 R_p 로써 보호되며, 에스테르($COOR^9$)는 상기에 언급된 자체 공

<139>

[반응식 VII]



<141>

상기 식에서 각 기호는 상기에 정의된 것과 같다.

<142>

예를들어, 아민 A를 -20°C 내지 60°C , 바람직하게는 0°C 내지 30°C 에서 N-메틸모르폴린과 같은 유기 염기의 존재하에 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매에서 클로로아세틸 클로라이드와 반응시키는, Daemewood et al.(J. Med. Chem. 1994, 37, p. 3303)의 보고서에 따라 이 화합물 B를 합성하여 화합물 (XXV)을 제공하며, 히드록시가 상기에 언급된 보호기(R'')에 의해 보호하여 화합물(XXVI)을 제공한다. 보호기중에서 tert-부틸디메틸실릴과 같은 실릴이 바람직하다. 이 화합물을 아세톤과 같은 불활성 용매에서 -20°C 내지 60°C , 바람직하게는 0°C 내지 30°C 에 소듐 요다이드 또는 포타슘 요다이드와 반응시켜 원하는 화합물 B를 제공한다.

<143>

이와 같이 생성된 본 발명의 화합물(1)을 분리 및 정제를 위한 공지 방법, 이를테면 농축, 추출, 크로마토그래피, 재침전, 재결정 등에 의해 임의의 순도로 회수할 수 있다.

<144>

상기 화합물(1)의 약리적으로 허용되는 염도 공지 방법에 의해 생성될 수 있다. 또한, 상기 화합물(1)의 여러 가지 이성체가 공지 방법에 의해 생성될 수 있다.

<145>

본 발명의 화합물(1) 및 약리적으로 허용되는 그의 염은 사람, 개, 고양이등과 같은 포유류에서 키마제 그룹에 대한 억제 작용이 우수하다.

<146>

본 발명의 화합물(1) 및 약리적으로 허용되는 그의 염은 사람의 심장 키마제를 포함한 키마제 그룹의 억제제로서 유용하며 키마제에 의해 원인이 된 여러 가지 질병의 예방 및 치료, 즉 안지오텐신 II에 의해 원인이 된다고 생각된 질병(예, 고혈압, 하이퍼카디아, 심근경색, 동맥경화, 당뇨병 및 비당뇨성 심장 질환, PCTA 후 혈관 재발협착증)의 예방 및 치료에 유용하다.

<147>

본 발명의 화합물(1) 및 약리적으로 허용되는 그의 염이 약제 제품으로서 사용될 때, 약리적으로 허용되는 담체 등이 경구 또는 비경구로 투여될 수 있는 입제, 정제, 캡슐, 주사제, 연고, 크림, 에어로졸 등의 형태로 약제 조성물을 제조하는데 사용된다. 상기에 언급된 의약 제제는 화합물(1) 또는 약리적으로 허용되는 그의 염의 유효량을 함유한다.

<148>

상기 화합물(1) 및 약리적으로 허용되는 그의 염의 1회분은 투여 경로, 환자의 증상, 체중 및 연령에 따라 다르며, 투여 목적에 따라 적절히 결정된다. 일반적으로, 0.01-1000mg/kg 체중/일, 바람직하게는 0.05-500mg/kg 체중/일이 1일 1회 내지 수차례 성인에게 경구 투여된다.

실시에

<149>

본 발명을 실시예에 의해 보다 상세히 기술하면 다음과 같으나, 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

<150>

$^1\text{H-NMR}$ 을 200, 300 또는 500 MHz에서 측정하였다. $^1\text{H-NMR}$ 의 화학전이는 내부 표준으로서 테트라메틸실란(TMS)을 사용한 상대 델타(δ)치의 백만당부(ppm)로 표시된다. 커플링 상수는 s(단일선), d(이중선), t(삼중선), q(사중선), m(다중선), dd(이중선의 이중), brs(넓은 단일선), ABq(AB 사중선) 등에 의해 표시되며, 반면에 헤르츠(Hz)에 의해 다중도를 명백하게 제시한다. 박막 및 칼럼 크로마토그래피를 머크사(Merk)에 의해 제조된 실리카 겔을 이용하여 수행하였다. 농축을 위해, 도쿄 리카키카이사(Tokyo Rikakikai Co., Ltd.)에 의해 제작된 회전 증발기를 사용하였다.

<151>

참고예 1

<152>

3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올의 합성.

<153>

(1) 페닐알라닌(500g, 3.03mol), 2N 수산화나트륨 수용액(4L) 및 에테르(500mL)의 혼합물에 벤조일 클로라이드(455ml, 3.93mol)를 빙냉하에 약 55분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 16h 동안 교반하고, 열음으로 냉각한 다음 진한 염산으로 pH 2로 산성화하였다. 침전된 결정을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 추출물을 모으고 물로서 세척하고, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시킨 다음 약 2L로 농축하였다. 그후 헥산을 얻어진 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 모아 N-벤조일페닐알라닌 815g(100%)을 제공하였다.

<154>

(2) 단계(1)에서 목적 화합물(815g, 3.03mol)의 무수초산(3.5L)내 현탁액을 상온에서 16h 동안 교반한 다음 감압하에 농축하였다. 얻어진 오일에 석유 에테르(3.5L)를 첨가하고, 불용물을 경사분리에 의해 제거하였다. 상징액을 냉각한 후, 침전물을 여과에 의해 모아 무색 침상체로서 2-페닐-4-(페닐메

틸)-5(4H)-옥사졸론 570g(75%)을 제공하였다.

<155>

(3) 단계(2)에서 목적 화합물(259g, 1.03mol) 및 무수트리플루오로아세트산(260g, 1.24mol)의 혼합물을 상온에서 72h 동안 교반하였다. 과량의 무수트리플루오로아세트산과 형성된 아세트산을 감압하에 제거한 다음, 무수옥살산(139.1g, 1.55mol)을 잔류물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 교반하면서 110°C로 가열한 다음, 가스방출을 중단한 후, 상온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트(10L)를 첨가하고 혼합물을 물(2L)로 세척하였다. 수성층을 추가로 에틸 아세테이트로서 추출하고 이전에 얻어진 유기층과 합하였다. 얻어진 혼합물을 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고 용매를 약 1L로 농축하였다. hex산을 얻어진 현탁액에 첨가하고, 침전된 고체를 여과에 의해 모아 N-[3,3,3-트리플루오로-2-옥소-1-(페닐메틸)프로필]벤즈아미드 215g(65%)을 제공하였다.

<156>

(4) 단계(3)에서 목적 화합물(215g, 673mmol)의 에탄올(1L)내 현탁액에 소듐 보로히드라이드(25.4g, 673mmol)를 빙냉하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 4h 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 6N 염산으로서 pH 3으로 조절한 다음 에틸 아세테이트로서 추출하였다. 추출물을 모으고 소듐 하이드로겐카보네이트 포화수용액과 염수로써 세척하고, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 약 300mL로 농축하고 hex산을 얻어진 현탁액에 첨가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 모아 N-[3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-1-(페닐메틸)프로필]벤즈아미드 130g(60%)을 제공하였다.

<157>

(5) 단계(4)에서 목적 화합물(130g, 202mmol), 12N 염산(1.3L), 물(700mL) 및 에탄올(900mL)의 혼합물을 24h 동안 가열하에 환류시켰다. 여기에 12N 염산(400mL) 및 에탄올(800mL)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 추가로 가열하에 72h 동안 환류시키고, 1.2L로 농축한 다음 상온으로 냉각시켰다. 침전된 결정을 에테르로써 추출하였다. 소듐 히드록시드를 수성층에 그의 pH가 12에 도달될 때까지 빙냉하에 첨가하고, 침전된 결정을 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-hex산(1:5)으로부터 재결정화하여 무색 결정으로서 표제 화합물 58.7g(66%)을 제공하였다.

mp 110-111°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.18(m, 5H), 4.08-3.93(m, 1H),

3.32-3.23(m, 1H), 3.09(dd, J=3.1, 13.7Hz, 1H), 2.59(dd, J=10.9, 13.7Hz, 1H),

2.30(brs, 2H)

IR(KBr) 3320, 3300, 3050, 2920, 2860, 2700, 1615 cm^{-1}

<159>

참고예 2

<160>

(5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산의 합성

<161>

(1) 에탄올(500mL)내 벤조니트릴(60.0g, 0.582mol)의 용액을 빙냉하에 염화수소로 불어넣어 포화시켰다. 얻어진 용액을 상온에서 18h 동안 교반하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 얻어진 결정을 에테르로써 세척하고 진공건조시켜 무색 결정으로서 에틸 벤즈아미데이트 히드로클로라이드 73.6g(68%)을 제공하였다.

<162>

(2) 에탄올(300mL)내 단계(1)에서 목적 화합물(72.0g, 0.388mol)의 용액에 빙냉하에 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(68mL, 0.47mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 4°C에서 18h 동안 교반하였다. 감압하에 에탄올의 증발후에, 얻어진 농축물을 1N 수산화나트륨 수용액(800mL)에 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발로 N-(2,2-디에톡시에틸)벤즈아미딘을 함유한 무색 오일 141.2g을 제공하였다.

<163>

(3) 에탄올(100mL)내 단계(2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물의 반, 70.6g)의 용액에 디에틸 에톡시메틸렌말론레이트(58mL, 0.29mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고 2h 동안 교반하였다. 그후 용매를 감압하에 증발시키고, 얻어진 농축물을 암모늄 클로라이드 포화수용액(600mL)에 붓고 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 물로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 농축 이어서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(50:50 hexan-에틸 아세테이트)에 의한 분리 및 정제로 옅은 황색 오일로서 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-페닐피리미딘-6(1H)-온-5-카복실레이트 58.2g을 제공하였다.

<164>

(4) 테트라하이드로푸란(THF)(500mL)내 단계(3)에서 목적 화합물(57.7g, 0.160mmol)의 용액에 0.5N 수산화나트륨 수용액(360mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 1h 동안 교반한 다음 클로로포름으로 세척하였다. 수성층에 1N 염산(200mL)의 첨가후, 얻어진 혼합물을 클로로포름으로써 추출하고, 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발로 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-페닐피리미딘-6(1H)-온-5-카복실산을 함유한 황색 오일 36.9g을 제공하였다.

<165>

(5) 1,4-디옥산(100mL)내 디페닐포스포릴 아지드(27.5mL, 0.123mol)의 용액을 110°C로 가열하고 1,4-디옥산(300mL)내 단계(4)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 36.9g) 및 트리에틸아민(34.0mL, 0.244mol)의 용액을 1.5h에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1h 동안 가열하면서 환류시키고, 벤질 알코올(25mL, 0.24mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 14h 동안 가열하면서 환류시키고, 상온으로 냉각시킨 다음, 감압하에 농축하였다. 얻어진 오일을 암모늄 클로라이드 포화수용액(500mL)에 붓고 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 1N 수산화나트륨 수용액(600mL) 및 염수로써 세척하고, 무수 마그

네슘 술페이트에서 건조시켰다. 농축 이어서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 50:50)에 의한 분리 및 정제로 엷은-갈색 오일로서 (5-벤질옥시카르보닐-아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트알데히드 디에틸 아세탈 및 벤질 알코올의 혼합물 24.7g을 제공하였다.

<166> (6) THF(210mL)내 단계(5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 24.3g, 47.1mmol)의 용액과 1N 염산(150mL)의 혼합물을 60°C로 가열하고 18h 동안 교반하였다. 감압하에 THF의 제거후, 농축물을 소듐 하이드로겐카보네이트 포화수용액(pH 7)로써 중화한 다음 에틸 아세테이트로서 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켜 (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-피히드로-1-피리미딘일)-아세트알데히드를 함유한 엷은-갈색 오일 22.4g을 제공하였다.

<167> (7) 단계(6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 22.4g), 2-메틸-2-프로판올(300mL) 및 2-메틸-2-부텐(50mL, 0.47mol)의 혼합물에 물(130mL)내 소듐 디히드로겐포스페이트 디하이드레이트(51.4g, 0.329mol) 및 소듐 클로라이드(85%, 36.6g, 0.344mol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 3h 동안 교반하였다. 유기용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 3N 염산으로써 pH 3으로 조절하고, 이어서 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고 용매를 감압하에 증발시켜 결정을 제공하였다. 결정을 헥산-에테르(1:1)로써 세척하고 진공건조시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 16.0g을 제공하였다.

mp 179-183°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 13.1(brs, 1H), 8.99(s, 1H), 8.47(s, 1H),

7.2-7.6(m, 10H), 5.19(s, 2H), 4.51(s, 2H)

IR(KBr) 3600-2200, 1720, 1655, 1605, 1510 cm^{-1}

<169> 참고예 3

<170> [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<171> (1) 참고예 2와 동일한 방식으로 에틸 4-플루오로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드를 합성하였다. 즉, 4-플루오로벤조니트릴(50.8g, 0.407mol)을 에탄올(500mL)내 염화수소로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 82.1g(99%)을 제공하였다.

<172> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-4-플루오로벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(1)에서 목적 화합물(50.0g, 0.246mol)을 에탄올(200mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(43mL, 0.30mol)과 반응시켜 목적화합물을 함유한 무색, 투명 오일을 제공하였다.

<173> (3) 참고예 2와 동일한 방식으로 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-플루오로페닐)피리미딘-6-(1H)-온-5-카르복실레이트를 합성하였다. 즉, 단계(2)에서 목적화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물)을 에탄올(100mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론레이트(55mL, 0.27mol)과 반응시켜 엷은-황색 오일로서 목적 화합물 70.2g을 제공하였다.

<174> (4) 피리딘(200mL)내 단계(3)에서 목적 화합물(55.0g, 0.145mol)의 용액에 리튬 요다이드(49.0g, 0.366mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100°C로 가열하고 16h 동안 교반하였다. 유기용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물에 톨루엔(200mL)을 첨가하고, 미량의 잔류 피리딘을 감압하에 제거하였다. 잔류물에 소듐 하이드로겐카르보네이트 포화수용액의 첨가후, 혼합물을 에틸 아세테이트로써 추출하여 카르복실산 이외의 유기 물질을 추출하였다. 여과에 의한 불용물의 수집후에, 수성층을 3N 염산(400mL)로써 pH 2로 조절하고, 이어서 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발로 엷은-황색 오일로서 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-플루오로페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산 14.5g을 제공하였다. 상기에서 얻어진 불용물을 2N 염산(500mL)에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발은 추가로 엷은-황색 오일로서 목적 화합물 29.7g(전체수율 87%)을 제공하였다.

<175> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(4)(43.6g, 0.124mol)내 목적 화합물을 트리에틸아민(35mL, 0.25mol)의 존재하에 1,4-디옥산(400mL)내 디페닐포스포릴 아지드(31mL, 0.14mol)과 반응시킨 다음, 벤질 알코올(26mL, 0.25mol)과 반응시켜 엷은-갈색 오일로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 45.2g(65%)을 제공하였다.

<176> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 44.6g, 79.1mmol)을 THF(350mL)내 1N 염산(250mL)로써 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 20.7g(55%)을 제공하였다.

<177> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(6)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 20.2g, 42.3mmol)을 2-메틸-2-프로판올(300mL)와 물(130mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(50mL, 0.47mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디하이드레이트(51.4g, 0.329mol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 36.6g, 0.344mol)로써 처리하여 무색 고체로서 표제 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 15.5g(86%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.3(brs, 1H), 8.99(s, 1H), 8.46(s, 1H),
7.56(dd, J=8.9, 5.4Hz, 2H), 7.44(d, J=7.2Hz, 2H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.19(s,
2H), 4.53(s, 2H)

IR(KBr) 3650-2300, 1720, 1660, 1600 cm^{-1}

- <179> 참고예 4
- <180> [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성
- <181> (1) 에틸 4-메틸벤즈이미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, p-톨루이트릴(25.6g, 0.219mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소로서 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 42.3g(97%)을 제공하였다.
- <182> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-4-메틸벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(1)에서 목적 화합물(25.0g, 0.125mol)을 에탄올(100mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(21mL, 0.14mol)와 반응시켜 목적 화합물을 함유한 무색, 투명 오일 40.0g을 제공하였다.
- <183> (3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(p-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물)을 에탄올(50mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(28mL, 0.14mol)로써 처리하여 엷은-황색 오일로서 목적 화합물 36.1g을 제공하였다.
- <184> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(p-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(3)에서 목적 화합물(35.0g, 93.5mmol)을 피리딘(140mL)내 리튬 요다이드(30.0g, 244mmol)과 반응시켜 엷은-갈색 결정으로서 목적 화합물 24.0g(74%)을 제공하였다.
- <185> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(4)에서 목적 화합물(23.0g, 66.4mmol)을 1,4-디옥산(200mL)내 트리에틸아민(18.5mL, 133mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(16.5mL, 73.6mmol)과 반응시킨 다음, 벤질 알코올(10mL, 97mmol)과 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 29.8g(86%)을 제공하였다.
- <186> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 29.1g, 55.9mmol)을 THF(200mL)내 1N 염산(150mL)으로 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물을 함유한 혼합물 25.3g을 제공하였다.
- <187> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 25.3g)을 2-메틸-2-프로판올(350mL)와 물(150mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(60mL, 0.57mol)과 소디움 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(61.0g, 0.391mol)의 존재하에 소디움 클로라이드(85%, 43.4g, 0.408mol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 17.5g을 제공하였다.

mp 251-254 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.27(brs, 1H), 8.95(s, 1H), 8.45(s, 1H),
7.44(d, J=7.4Hz, 2H), 7.37-7.42(m, 4H), 7.31-7.35(m, 3H), 5.19(s, 2H),
4.52(s, 2H), 2.38(s, 3H)

IR(KBr) 3600-2300, 1735, 1715, 1660, 1605, 1525 cm^{-1}

- <189> 참고예 5
- <190> [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성
- <191> (1) 에틸 3-메틸벤즈이미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, m-톨루이트릴(25.2g, 0.215mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 41.7g(97%)을 제공하였다.
- <192> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-3-메틸벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(1)에서 목적 화합물(25.0g, 0.125mol)을 에탄올(100mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(21mL, 0.14mol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 무색, 투명 오일 40.1g을 제공하였다.
- <193> (3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(m-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동

일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물)을 에탄올(50mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(28mL, 0.14mol)과 반응시켜 엷은-황색 오일로서 목적 화합물 35.8g을 제공하였다.

- <194> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(*m*-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(3)에서 목적 화합물(34.8g, 92.9mmol)을 피리딘(140mL)내 리튬 요다이드(30.0g, 244mmol)와 반응시켜 갈색 결정으로서 목적 화합물 22.7g(71%)을 제공하였다.
- <195> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(4)에서 목적 화합물(22.0g, 63.5mmol)을 트리에틸아민(18mL, 0.13mol)의 존재하에 1,4-디옥산(200mL)내 디페닐포스포릴 아지드(16mL, 71mmol)과 반응시킨 다음, 벤질 알코올(10mL, 97mmol)과 반응시켜 엷은-황색 오일로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 30.1g(86%)을 제공하였다.
- <196> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 29.4g, 53.6mmol)을 THF(200mL)내 1N 염산(150mL)로써 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물을 함유한 혼합물 26.1g을 제공하였다.
- <197> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 26.1g)을 2-메틸-2-프로판올(350mL)와 물(150mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(60mL, 0.57mol)과 소디움 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(58.5g, 0.375mol)의 존재하에 소디움 클로라이드(85%, 41.6g, 0.391mol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 18.9g을 제공하였다.

mp 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.27(brs, 1H), 8.97(s, 1H), 8.46(s, 1H),

7.44(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.42(m, 5H), 7.31(s, 1H), 7.27(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H),

5.19(s, 2H), 4.51(s, 2H), 2.35(s, 3H)

IR(KBr) 3600-2300, 1720, 1655, 1600, 1515 cm^{-1}

- <199> 참고예 6
- <200> N-[4(S)-아미노-2,2-디플루오로-3(R)-히드록시-5-페닐펜탄오일]벤질아민의 합성

<201> (1) N-tert-부톡시카르보닐페닐알라닌(13.3g, 50.0mmol), 포타슘 히드로겐카르보네이트(10.0g, 100mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(80mL)의 혼합물에 메틸 요다이드(5mL, 80mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 5h 동안 교반하고, 물(200mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-벤젠(1:1)로써 추출하고, 유기층을 물, 5% 소디움 술파이트 수용액 및 포화 염수로써 연속 세척하고 무수 소디움 술파이트에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 90:10)에 의해 분리하고 정제하여 무색 오일로서 N-tert-부톡시카르보닐페닐알라닌 메틸 에스테르 13.6g(96%)을 제공하였다.

<202> (2) THF(50mL)내 단계(1)에서 목적 화합물(10.8g, 38.9mmol)의 용액에 아르곤 기류하에 무수 리튬 클로라이드(3.29g, 77.3mmol)과 소디움 보로히드라이드(2.92g, 77.3mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 16h 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고 10% 시트르산 수용액으로 pH 4로 조절하였다. THF를 감압하에 제거하였다. 잔류물에 물(100mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로써 추출하였다. 추출물을 무수 소디움 술파이트에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산(1:7)로부터 재결정화하여 무색 결정으로서 N-tert-부톡시카르보닐페닐알라닌을 9.49g(97%)을 제공하였다.

<203> (3) 디클로로메탄(85mL)내 단계(2)에서 목적 화합물(7.16g, 28.5mmol)의 용액에 트리에틸아민(15.8mL, 113.9mmol)과 디에틸술폰(85mL)내 황 트리옥시드-피리딘 착체(18.1g, 113.9mmol)의 용액을 연속적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 15분간 교반하고, 얼음과 포화 염수(300mL)의 혼합물에 부은 다음, 냉각 에테르로써 추출하였다. 유기층을 냉각된 10% 시트르산 수용액과 냉각된 포화염수로써 연속 세척하고, 무수 소디움 술파이트에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 헥산을 얻어진 잔류물에 첨가하여 이것을 분산시켰다. 불용물을 여과에 의해 모아 N-tert-부톡시카르보닐페닐알라닌알 6.41g(90%)을 제공하였다. THF(1mL)내 아연 분말(5.59g, 85.5mmol)의 현탁액에 초음파분쇄와 함께 THF(16mL)내 상기에 언급된 N-tert-부톡시카르보닐페닐알라닌알(6.41g, 25.7mmol)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(11.1mL, 85.5mmol)의 용액을 첨가하였다. 초음파분쇄 3시간 후에, 디클로로메탄(200mL)과 1N 포타슘 히드로겐술파이트 수용액(100mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 무수 소디움 술파이트에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 75:25)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 에틸 4(S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,2-디플루오로-3(R)-히드록시-5-페닐펜탄오에이트 2.60g(27%)을 제공하였다.

<204> (4) THF(12mL)내 단계(3)에서 목적 화합물(2.00g, 5.36mmol)의 용액에 1N 수산화나트륨 수용액(5.54mL, 5.54mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 2h 동안 교반하였다. THF를 제거하고 물

(20mL)을 잔류물에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 냉동건조시켜 소듐 4(S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,2-디플루오로-3(R)-히드록시-5-페닐펜탄오에이트를 제공하였다. 디클로로메탄(30mL)내 얻어진 화합물, 히드록시벤조트리아졸(HOBT)(1.67g, 12.3mmol)과 벤질아민(1.15g, 10.7mmol)의 용액에 빙냉하에 WSCI 히드로클로라이드(1.54g, 8.04mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(50mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로써 추출하고, 유기층을 모으고, 10% 시트르산 수용액, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액 및 포화 염수로써 연속 세척하고, 무수 소듐 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산(1:10)로부터 재결정화하여 무색 결정으로서 N-[4(S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,2-디플루오로-3(R)-히드록시-5-페닐펜탄오일]벤질아민 1.94g(84%)을 제공하였다.

<205>

(5) 단계(4)에서 목적 화합물(1.60g, 3.68mmol)을 1,4-디옥산내 염화수소의 용액(4N, 16mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 상온에서 1h 동안 교반하였다. 용매의 증발후에, 에테르(5mL)를 잔류물에 첨가한 다음 제거하였다. 이 조작을 3회 반복하고, 얻어진 잔류물에 빙냉하에 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(50mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로써 추출하고, 유기층을 무수 소듐 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산(1:8)로부터 재결정화하여 무색 결정으로서 표제 화합물 1.15g(94%)을 제공하였다.

mp 128-130°C

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.19(m, 10H), 6.78(brs, 1H), 4.52(d,

J=5.8Hz, 2H), 3.86(dd, J=7.8, 16.5Hz, 1H), 3.69(dd, J=5.3, 9.7Hz, 1H),

2.92(dd, J=5.3, 13.7Hz, 1H), 2.66(dd, J=9.7, 13.7Hz, 1H), 2.13(brs, 3H)

IR(KBr) 3400, 3320, 3020, 1665, 1615, 1540cm⁻¹

<207>

참고예 7

<208>

2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-5-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)아세트산의 합성

<209>

(1) 2-아미노피리드-2-온(24.6g, 0.223mol), 소듐 카보네이트(52.1g, 0.492mol), THF(250mL)와 1,4-디옥산(50mL)의 혼합물에 벤질옥시카르보닐 클로라이드(35.1mL, 0.246mol)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 15h 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(1200mL)를 첨가하고 혼합물을 물, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액 및 포화 염수로써 세척하였다. 불용물을 걸러낸 후, 여과액을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출액의 농축에 의해 얻어진 잔류물을 메탄올-에틸 아세테이트(6:1)로부터 재결정화하여 무색 결정으로서 3-벤질옥시카르보닐아미노피리드-2-온 21.5g을 제공하였다. 얻어진 불용물을 클로로포름-메탄올(10:1)에 용해시킨 다음 포화 염수로써 세척하였다. 수성층을 추가로 클로로포름으로 추출하고, 이전에 얻어진 유기층과 합하였다. 합한 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매의 증발은 추가로 무색 고체로서 동일한 생성물 16.7g(전체 수율 70%)을 제공하였다.

<210>

(2) 디클로로메탄(300mL)내 단계(1)에서 목적 화합물(15.6g, 63.9mmol)의 현탁액에 N-요도숙신이미드(15.3g, 64.4mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 17h 동안 교반하고, 빙냉하에 추가로 2.5h 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 모아 무색 고체로서 3-벤질옥시카르보닐아미노-5-요도피리드-2-온 12.9g(55%)을 제공하였다.

<211>

(3) THF(10mL)내 아연 분말(781mg, 11.9mmol)의 현탁액에 18-19°C에서 3분간에 걸쳐 THF(20mL)내 벤질 브로마이드(0.95mL, 8.0mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 가끔 교반하면서 25-35°C에서 1.5h 동안 초음파파쇄한 다음, 추가로 1.5h 동안 상온에서 교반하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드(172mg, 0.211mmol)의 첨가후에, THF(25mL)내 단계(2)에서 목적 화합물(737mg, 1.99mmol)의 용액을 6분간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 27°C에서 25분간, 51-56°C에서 2h 동안, 그리고 상온에서 14h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염산(150mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출물의 농축에 의해 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 4:1)에 의해 분리하고 정제시켜 갈색 고체로서 5-벤질-3-벤질옥시카르보닐아미노피리드-2-온 542mg(81%)을 제공하였다.

<212>

(4) N,N-디메틸포름아미드(DMF)(2.5mL)내 소듐 히드라이드(오일로 60%, 77.9mg, 1.95mmol)의 현탁액에 DMF(5mL)내 단계(3)에서 목적 화합물(512mg, 1.53mmol)의 용액을 21-25°C에서 6분간에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 40분간 교반하고, 에틸 요도아세테이트(0.19mL, 1.6mmol)를 12°C에서 1분간 적가하였다. 얻어진 혼합물을 25-26°C에서 16h 동안 교반하고, 1N 염산(30mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출물의 농축에 의해 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 95:5)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 에틸 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-5-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)아세테이트 460mg(92%)를 제공하였다.

<213>

(5) 메탄올(20mL)내 단계(4)에서 목적 화합물(438mg, 1.04mmol)의 현탁액에 2N 수산화나트륨 수용액(2.6mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 5분간 교반하였다. 1,4-디옥산(6mL)를 첨가하고 혼합물을 상온에서 2.5h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음으로써 냉각하고, 1N 염산(20mL)으로 산성화한 다음, 클로로포름으로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매의 증발로 무색 고체로서 표제 화합물 401mg(98%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 8.38(s, 1H), 7.74(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H),

7.45-7.10(m, 11H), 5.13(s, 2H), 4.64(s, 2H), 3.70(s, 2H)

IR(KBr) 3350, 3000, 2875, 1715, 1650, 1575, 1520 cm^{-1}

<215>

참고예 8

<216>

N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-2-요도아세트아미드의 합성

<217>

(1) THF(340mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물: 15.0g, 68.4mmol)과 트리에틸아민(10.0mL, 71.7mmol)의 용액에 THF(30mL)내 클로로아세틸 클로라이드(5.5mL, 69mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 질소 분위기하에 20h 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(400mL)로써 희석한 다음 추가로 상온에서 1h 동안 교반하였다. 그후 불용물을 여과에 의해 제거하고 에틸 아세테이트로써 세척하였다. 여과액을 1N 염산(800mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 물, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액 및 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출물을 농축하여 무색 고체로서 N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-2-클로로아세트아미드 20.5g을 제공하였다.

<218>

(2) 단계 (1)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 20.5g), 2,6-루티딘(16.0mL, 137mmol) 및 디클로로메탄(150mL)의 혼합물에 tert-부틸디메틸실릴트리플레이트(23.0mL, 100mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 16h 동안 교반하고, 1N 염산(600mL)에 부은 다음 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 잔류물을 감압하에 농축하고 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 89:11)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-2-클로로아세트아미드 25.2g을 제공하였다.

<219>

(3) 아세톤(180mL)내 단계(2)에서 목적 화합물(24.3g, 59.3mmol)과 소듐 요다이드(26.6g, 177mmol)의 용액을 상온에서 18h 동안 교반하였다. 감압하에 아세톤의 제거후에, 농축물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물(500mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 잔류물을 감압하에 농축하고 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 83:17)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 표제 화합물 29.2g(98%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.29(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H),

7.17-7.23(m, 3H), 4.27(dq, $J=7.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.11(m, 1H), 3.57(m, 2H),

2.97(dd, $J=14.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.68(dd, $J=14.5, 11.5\text{Hz}$, 1H), 0.93(s, 9H),

0.19(s, 3H), 0.11(s, 3H)

IR(KBr) 3280, 2920, 2890, 1650, 1550 cm^{-1}

<222>

참고예 9

<223>

3-벤질옥시카르보닐아미노-6-페닐피리드-2-온의 합성

<224>

(1) 아세트니트릴(450mL)내 아세트페논(26.3mL, 0.225mol)과 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(100mL, 0.753mol)의 용액을 14h 동안 가열하에 환류시켰다. 냉각후에, 반응 혼합물을 농축시켜 황색 반고체를 제공하였다. 얻어진 황색 반고체의 DMF(350mL) 용액에 시아노아세트아미드(17.1g, 0.204mol)와 소듐 메톡사이드(23.9g, 0.442mol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100-110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5h 동안 교반한 다음 얼음물로써 냉각시켰다. 물(1100mL)을 첨가한 다음 10% 염산을 첨가하여 혼합물을 pH 5로 조절하였다. 침전된 고체를 감압 여과에 의해 모으고 이것을 공기기류하에 방배 방치시켜 황색 고체로서 6-페닐피리드-2-온-3-카르보닐트릴 11.2g(25%)을 제공하였다.

<225>

(2) 단계(1)에서 목적 화합물(11.1g, 56.6mmol), 47% 히드로브롬산(37mL)과 초산(80mL)의 혼합물을 12시간 동안 가열하에 환류시키고, 상온으로 냉각시킨 다음 물(37mL)로써 희석하였다. 그후 pH를 10% 수산화나트륨 수용액으로써 5로 조절하였다. 침전된 고체를 감압 여과에 의해 수집하고 10% 염산과 물로써 세척하였다. 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(400mL)과 1N 수산화나트륨 수용액(300mL)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 클로로포름으로써 세척하였다. 수성층을 진한 염산으로써 빙냉하에 pH 3-4로 조절한 다음, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물로써 세척하고, 감압하에 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 14시간 동안 건조시켜 무색 고체로서 6-페닐피리드-2-온-3-카르복실산 6.91g(57%)을 제공하였다.

<226>

(3) 3-벤질옥시카르보닐아미노-6-페닐피리드-2-온을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(2)에서 목적 화합물(6.78g, 31.5mmol)을 1,4-디옥산(175mL)내 트리에틸아민(5.29mL, 38.0mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(7.45mL, 34.6mmol)로써 처리하고, 벤질 알코올(6.25mL, 63.0mmol)과 반응시켜 엷은 황갈색 고체로서 표제 화합물 5.33g(53%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 12.18(brs, 1H), 8.45(s, 1H), 7.93(d, J=7.7Hz, 1H), 7.66-7.74(m, 2H), 7.32-7.51(m, 8H), 6.61(d, J=7.7Hz, 1H), 5.19(s, 2H)

IR(KBr) 3380, 1725, 1640, 1520, 1500 cm^{-1}

<228> 참고예 10

<229> (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산의 합성

<230> (1) 벤조일 클로라이드(70.3g, 0.500mol)의 에테르(330mL) 용액에 포름아미드(22.5g, 0.500mol)의 에탄올(23.0g, 0.499mol) 용액을 빙냉하에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로써 세척한 다음 진공건조시켜 무색 고체로서 에틸 포름이미데이트 히드로클로라이드 30.1g(55%)을 제공하였다.

<231> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)포름아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(1)에서 목적 화합물(30.1g, 0.275mol)을 에탄올(250mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(36.6g, 0.275mol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 무색, 투명 오일 48.9g을 제공하였다.

<232> (3) 에틸 (2,2-디에톡시에틸)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 48.9g)을 에탄올(100mL)내 디에틸 에톡시에틸렌말론에이트(55mL, 0.27mol)과 반응시켜 엷은-황색 오일로서 목적 화합물 12.2g을 제공하였다.

<233> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(11.9g, 41.9mmol)을 피리딘(80mL)내 리튬 요다이드(14.0g, 105mmol)과 반응시켜 갈색 고체로서 목적 화합물 8.19g(76%)을 제공하였다.

<234> (5) (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)-아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(8.00g, 31.2mmol)을 1,4-디옥산(100mL)내 트리에틸아민(8.7mL, 62mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(7.7mL, 34mmol)과 반응시키고, 벤질 알코올(4.8mL, 46mmol)과 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물 7.97g(71%)을 제공하였다.

<235> (6) (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)-아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(7.80g, 21.6mmol)을 THF(80mL)내 1N 염산(60mL)로써 처리하여 목적 화합물을 함유한 무색 고체 5.57g을 제공하였다.

<236> (7) (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 5.57g)을 2-메틸-2-프로판올(150mL)과 물(60mL)의 혼합용액에서 2-메틸-2-부텐(21mL, 0.20mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(21.8g, 0.140mol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 15.5g, 0.146mol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 4.82g을 제공하였다.

mp 216-220°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.3(brs, 1H), 8.88(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.42(d, J=7.1Hz, 2H), 7.38(t, J=7.1Hz, 2H), 7.33(t, J=7.1Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.70(s, 2H)

IR(KBr) 3400, 3250, 1720, 1650, 1605, 1525 cm^{-1}

<238> 참고예 11

<239> (5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산의 합성

<240> (1) N-(2,2-디에톡시에틸)아세트아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 에틸 아세티미데이트 히드로클로라이드(25.0g, 0.202mol)를 에탄올(150mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(31mL, 0.21mol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 엷은-녹색 오일 44.1g을 제공하였다.

<241> (2) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 44.1g)을 에탄올(75mL)내 디에틸 에톡시에틸렌말론에이트(43mL, 0.21mol)와 반응시켜 황색 고체로서 목적 화합물 34.1g(에틸 아세티미데이트 히드로클로라이드로부터 수율 57%)을 제공하였다.

<242> (3) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(33.9g, 114mmol)을 피리딘(170mL)내 리튬 요다이드(36.6g, 251mmol)와 반응시켜 엷은-갈색 고체로서 목적 화합물 14.7g(48%)을 제공하였다.

<243> (4) (5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(14.3g, 52.9mmol)을 1,4-디옥산(170mL)내 트리에틸아민(15.0mL, 107mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(13.5mL, 60.2mmol)와 반응시킨 다음, 벤질 알코올(8.2mL, 79mmol)과 반응시켜 무색, 투명 오일로서 목적 화합물 14.8g(75%)을 제공하였다.

<244> (5) (5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(14.6g, 38.9mmol)을 THF(140mL)내 1N 염산(100mL)으로써 처리하여 목적 화합물을 함유한 진한 갈색 비정질체 12.0g을 제공하였다.

<245> (6) (5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 12.0g)을 2-메틸 2-프로판올(250mL)과 물(110mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(41mL, 0.39mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(42.5g, 272mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 30.2g, 284mmol)로써 처리하여 무색 고체로서 표제 화합물 10.8g을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.8(brs, 1H), 8.73(s, 1H), 8.23(s, 1H),

7.43-7.35(m, 4H), 7.33(t, J=7.1Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.78(s, 2H), 2.41(s, 3H)

IR(KBr) 3600-2200, 1710, 1650, 1605, 1520 cm^{-1}

<247> 참고예 12

<248> [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*o*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<249> (1) 디클로로메탄(150mL)내 *o*-톨루아미드(13.5g, 0.100mol)의 용액에 디클로로메탄내 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트의 용액(1.0M, 106mL, 0.106mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 14시간 교반하였다. 디클로로메탄 2/3을 감압하에 증발시켰다. 농축물에 에테르(400mL)의 첨가후에, 혼합물을 빙냉하에 3시간 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로써 세척한 다음 진공 건조시켜 무색 고체로서 에틸 2-메틸벤즈이미데이트 히드로테트라플루오로보레이트 21.7g(86%)을 제공하였다.

<250> (2) 에탄올(30mL)내 단계 (1)에서 목적 화합물(6.25g, 24.9mmol)의 용액에 모노메탄올아민(1.80mL, 29.8mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 15시간 교반하였다. 에탄올을 감압하에 증발시켰다. 얻어진 농축물을 1N 수산화나트륨 수용액(150mL)에 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켜 N-(2-히드록시에틸)-2-메틸벤즈이미딘을 함유한 무색, 투명 오일 5.31g을 제공하였다.

<251> (3) 에틸 1-(2-히드록시에틸)-2-(*o*-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 5.31g)을 에탄올(14mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(6.0mL, 30mmol)와 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물 4.52g을 제공하였다.

<252> (4) 디클로로메탄(50mL)내 단계 (3)에서 목적 화합물(4.13g, 13.7mmol)과 2,6-루티딘(2.3mL, 20mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸실릴 트리플레이트(4.0mL, 17mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 8시간 교반하고, 1N 염산(150mL)에 부은 다음, 클로로포름으로써 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(150mL)과 포화 염수으로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 잔류물을 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 에틸 1-[2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시에틸]-2-(*o*-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카복실레이트 5.70g(100%)을 제공하였다.

<253> (5) 1-[2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시에틸]-2-(*o*-톨릴)피리미딘-6(1H)-온-5-카복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(11.3g, 27.1mmol)을 피리딘(55mL)내 리튬 요다이드(11.6g, 86.7mmol)와 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물 7.21g(68%)을 제공하였다.

<254> (6) 1-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*o*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]에탄올을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(6.86g, 17.7mmol)을 1,4-디옥산(70mL)내 트리에틸아민(4.9mL, 35mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(4.8mL, 21mmol)과 반응시킨 다음, 벤질 알코올(2.7mL, 26mmol)과 반응시켜 옅은-황색 오일로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 5.66g(44%)을 제공하였다.

<255> (7) THF(40mL)내 단계 (6)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 5.66g, 7.86mmol)의 용액에 THF내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0M, 10mL, 10mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 5시간 교반하고, 물(150mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수으로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 잔류물을 감압하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트-헥산, 50:50)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 비정질체로서 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*o*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]에탄올 2.95g(99%)을 제공하였다.

<256> (8) 디클로로메탄(25mL)내 단계 (7)에서 목적 화합물(2.83g, 7.46mmol)과 트리에틸아민(3.1mL, 22mmol)의 용액에 빙냉하에 디메틸 술폭시드(25mL)내 황 트리옥시드-피리딘 착체(3.56g, 22.4mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 4시간 교반하고, 얼음냉각된 포화 염수(100mL)에 부은 다음 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 0.5N 염산(100mL)과 포화 염수으로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 농축으로 무색 비정질체로서 [5-벤질옥시 카르보닐아미노-6-옥소-2-

(*o*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 2.72g(97%)을 제공하였다.

<257>

(9) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*o*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (8)에서 목적 화합물(2.60g, 6.89mmol)을 2-메틸-2-프로판올(45mL)과 물(20mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(7.3mL, 69mmol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(7.53g, 48.2mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 5.35g, 50.3mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 2.43g(90%)을 제공하였다.

mp 191-193 °C

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.2(brs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.48(s, 1H),

7.47-7.29(m, 8H), 7.26(d, J=7.1Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.55(d, J=17.2Hz, 1H),

4.20(d, J=17.2Hz, 1H), 2.15(s, 3H)

IR(KBr) 3600-2200, 1730, 1655, 1605, 1515cm⁻¹

<259>

참고예 13

<260>

[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<261>

(1) 에틸 4-클로로벤조이미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, *p*-클로로벤조니트릴(25.6g, 0.186mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 36.8g(90%)을 제공하였다.

<262>

(2) 4-클로로-N-(2,2-디에톡시에틸)벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(35.6g, 0.162mol)을 에탄올(120mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(26mL, 0.181mol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 옅은-황색 오일 48.3g을 제공하였다.

<263>

(3) 에틸 2-(4-클로로페닐)-1-(2,2-디에톡시에틸)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 48.3g)을 에탄올(70mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(36mL, 0.18mol)과 반응시켜 옅은-황색 오일로서 목적 화합물 46.3g을 제공하였다.

<264>

(4) 2-(4-클로로페닐)-1-(2,2-디에톡시에틸)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(45.7g, 116mmol)을 피리딘(165mL)내 리튬 요다이드(37.2g, 278mmol)와 반응시켜 옅은-갈색 결정으로서 목적 화합물 33.0g(78%)을 제공하였다.

<265>

(5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(32.2g, 87.8mmol)을 트리에틸아민(24.5mL, 176mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(21.5mL, 95.9mmol)와 반응시킨 다음 벤질 알코올(12mL, 0.16mol)과 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 39.3g(85%)을 제공하였다.

<266>

(6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 38.7g, 73.9mmol)을 THF(250mL)내 1N 염산(190mL)으로 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물을 함유한 혼합물 36.8g을 제공하였다.

<267>

(7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 36.8g)을 2-메틸-2-프로판올(460mL)과 물(190mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(78mL, 0.74mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(84.2g, 540mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(80%, 58.5g, 517mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 26.6g을 제공하였다.

mp 220-224 °C

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.29(brs, 1H), 9.01(s, 1H), 8.47(s, 1H),

7.60(d, J=8.5Hz, 2H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.39(t,

J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.53(s, 2H)

IR(KBr) 3320, 1725, 1665, 1610, 1515cm⁻¹

<269> 참고예 14

<270> [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<271> (1) 에틸 4-메톡시벤즈이미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 아니소니트릴(25.6g, 0.199mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소로서 처리하여 옅은-적색 결정으로서 목적 화합물 40.5g(94%)을 제공하였다.

<272> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-4-메톡시벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(38.8g, 0.180mol)을 에탄올(130mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(29mL, 0.20mol)로써 처리하여 목적 화합물을 함유한 무색, 투명 오일 60.2g을 제공하였다.

<273> (3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-메톡시페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 60.2g)을 에탄올(70mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(40.5mL, 0.200mol)와 반응시켜 옅은-황색 오일로서 목적 화합물 33.6g을 제공하였다.

<274> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-메톡시페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(33.0g, 84.5mmol)을 피리딘(120mL)내 리튬 요다이드(27.1g, 202mmol)와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 25.1g(82%)을 제공하였다.

<275> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(24.6g, 67.9mmol)을 1,4-디옥산(200mL)내 트리에틸아민(19mL, 0.14mol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(16.8mL, 74.9mmol)와 반응시킨 다음, 벤질 알코올(9.1mL, 88mmol)과 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 18.8g(59%)을 제공하였다.

<276> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(18.1g, 38.7mmol)을 THF(130mL)내 1N 염산(100mL)으로 처리하여 무색 고체로서, 목적 화합물을 함유한 혼합물 16.5g을 제공하였다.

<277> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 16.5g)을 2-메틸-2-프로판올(240mL)과 물(100mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(41mL, 0.39mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(44.1g, 283mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 28.8g, 271mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 14.4g을 제공하였다.

mp 195-200°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.2(brs, 1H), 8.93(s, 1H), 8.44(s, 1H),

7.47-7.42(m, 4H), 7.39(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 7.07(d,

J=8.8Hz, 2H), 5.19(s, 2H), 4.54(s, 2H), 3.82(s, 3H)

IR(KBr) 3300, 1725, 1660, 1600 cm^{-1}

<279> 참고예 15

<280> [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<281> (1) 에틸 4-니트로벤즈이미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 4-니트로벤조니트릴(26.5g, 0.179mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 35.7g(86%)을 제공하였다.

<282> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-4-니트로벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(34.7g, 0.150mol)을 에탄올(120mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(24mL, 0.17mol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 옅은-황색 고체 42.4g을 제공하였다.

<283> (3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-니트로페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 42.4g)을 에탄올(65mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(34mL, 0.17mol)와 반응시켜 옅은-황색 결정으로서 목적 화합물 49.0g을 제공하였다.

<284> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-니트로페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(48.1g, 0.119mol)을 피리딘(160mL)내 리튬 요다이드(38.1g, 0.285mol)와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 26.7g(59%)을 제공하였다.

<285> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(26.2g,

69.4mmol)을 1,4-디옥산(220mL)내 트리에틸아민(19mL, 0.14mol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(17.9mL, 79.8mmol)와 반응시킨 다음, 벤질 알코올(10.5mL, 0.101mol)과 반응시켜 옅은-황색 결정으로서 목적 화합물 24.5g(73%)을 제공하였다.

- <286> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(24.0g, 49.7mmol)을 THF(185mL)내 1N 염산(140mL)으로 처리하여 옅은-황색 결정으로서 목적 화합물 20.4g(100%)을 제공하였다.
- <287> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(20.2g, 49.5mmol)을 2-메틸-2-프로판올(310mL)과 물(130mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(52mL, 0.49mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(56.4g, 362mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 36.9g, 347mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 20.3g(97%)을 제공하였다.
- mp 240-243 °C
- $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.3(brs, 1H), 9.10(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.79(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.53(s, 2H)
- IR(KBr) 3650-2800, 1720, 1670, 1610, 1530, 1505 cm^{-1}
- <289> 참고예 16
- <290> [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성
- <291> (1) 에틸 3,5-디니트로벤즈이미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 3,5-디니트로-벤조니트릴(25.2g, 0.130mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소로써 처리하여 옅은-갈색 결정으로서 목적 화합물 34.5g(96%)을 제공하였다.
- <292> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(34.4g, 0.125mol)을 에탄올(130mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(24mL, 0.17mol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 적갈색 고체 46.8g을 제공하였다.
- <293> (3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(3,5-디니트로페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 46.8g)을 에탄올(65mL)내 디에틸 에톡시에틸렌말론레이트(34mL, 0.17mol)와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 37.3g을 제공하였다.
- <294> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(3,5-디니트로페닐)피리미딘-6(1H)-온-5-카복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(36.7g, 81.5mmol)을 피리딘(120mL)내 리튬 요다이드(26.2g, 0.196mol)와 반응시켜 갈색 결정으로서 목적 화합물 22.6g(66%)을 제공하였다.
- <295> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(22.2g, 52.6mmol)을 1,4-디옥산(200mL)내 트리에틸아민(14.5mL, 0.104mol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(14.2mL, 63.3mmol)과 반응시킨 다음, 벤질 알코올(8.2mL, 79mmol)과 반응시켜 갈색 오일로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 5.38g(17%)을 합성하였다.
- <296> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 5.37g, 8.86mmol)을 THF(110mL)내 2N 염산(80mL)으로 처리하여 목적 화합물을 함유한 흑색 오일 5.55g을 제공하였다.
- <297> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 5.55g)을 2-메틸-2-프로판올(60mL)과 물(25mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(9.4mL, 89mmol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(9.68g, 62.0mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 6.88g, 64.7mmol)로써 처리하여 진한 갈색 고체로서 표제 화합물과 디에틸 에테르의 혼합물 3.94g을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.5(brs, 1H), 9.17(s, 1H), 8.95(t, J=2.1Hz, 1H), 8.74(d, J=2.1Hz, 2H), 8.55(s, 1H), 7.45(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.59(s, 2H)

IR(KBr) 3320, 3070, 1715, 1660, 1505 cm^{-1}

<299>

참고예 17

<300>

[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<301>

(1) 클로로포름(100mL)과 에탄올(200mL)의 혼합물에 빙냉하에 1시간에 걸쳐 아세틸 클로라이드(190mL, 2.67mol)를 적가하였다. 얻어진 용액을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 교반하고, 그후 클로로포름(300mL)내 3-시아노피리딘(25.5g, 245mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 상온에서 17시간 교반후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 클로로포름으로 세척한 다음 진공건조시켜 무색 결정으로서 에틸 3-피리딘카르복시미데이트 디히드로클로라이드 50.5g(92%)을 제공하였다.

<302>

(2) 에탄올(200mL)내 단계 (1)에서 목적 화합물(50.0g, 0.224mol)의 용액에 빙냉하에 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(37mL, 0.25mol)과 트리에틸아민(35mL, 0.25mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압하에 증발시키고 얻어진 농축물을 1N 수산화나트륨 수용액(600mL)에 부은 다음 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발로 N-(2,2-디에톡시에틸)-3-피리딘카르복시미딘을 함유한 황색 오일 55.0g을 제공하였다.

<303>

(3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(3-피리딜)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 55.0g)을 에탄올(100mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(51mL, 0.25mol)와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 53.0g을 제공하였다.

<304>

(4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(3-피리딜)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(50.2g, 139mmol)을 피리딘(200mL)내 리튬 요다이드(43.1g, 322mmol)와 반응시켜 진한 갈색 고체로서 목적 화합물 23.0g(66%)을 제공하였다.

<305>

(5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(32.5g, 97.5mmol)을 1,4-디옥산(250mL)내 트리에틸아민(27mL, 0.19mol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(26mL, 0.12mol)와 반응시킨 다음 벤질 알코올(15mL, 0.14mol)과 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 30.8g(72%)을 제공하였다.

<306>

(6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(29.9g, 68.2mmol)을 THF(250mL)내 1N 염산(180mL)으로 처리하여 목적 화합물을 함유한 갈색 고체 25.4g을 제공하였다.

<307>

(7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 25.4g)을 2-메틸-2-프로판올(430mL)과 물(180mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(72mL, 0.68mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(74.5g, 478mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(85%, 53.0g, 498mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 17.4g을 제공하였다.

mp 189-190 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.3(brs, 1H), 9.06(s, 1H), 8.74(dd, J=4.9, 1.6Hz, 1H), 8.70(d, J=1.8Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.94(m, 1H), 7.56(dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 7.45(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.57(s, 2H)

IR(KBr) 3380, 1720, 1660, 1600, 1510 cm^{-1}

<310>

참고예 18

<311>

[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성

<312>

(1) 메탄올(200mL)내 4-시아노피리딘(23.9g, 0.230mol)의 용액에 메탄올내 소듐 메톡시드 용액(5.0M, 5.0mL, 25mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 7시간 교반하였다. 아세트산(1.5mL,

26mmol)을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그후, 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(38mL, 0.26mol)을 병냉하에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 메탄올을 감압하에 증발시키고, 얻어진 농축물을 0.5N 수산화나트륨(500mL)에 부은 다음 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발로 N-(2,2-디에톡시에틸)-4-피리딘카르복사미딘을 함유한 무색 고체 80.6g을 제공하였다.

- <313> (2) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-피리딜)-피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 80.6g)을 에탄올(100mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(52mL, 0.26mol)와 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 54.9g을 제공하였다.
- <314> (3) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(4-피리딜)-피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(56.7g, 179mmol)을 피리딘(220mL)내 리튬 요다이드(57.5g, 430mmol)와 반응시켜 엷은-적갈색 결정으로서 목적 화합물 32.1g(54%)을 제공하였다.
- <315> (4) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(30.8g, 92.4mmol)을 1,4-디옥산(230mL)내 트리에틸아민(26mL, 0.19mol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(24mL, 0.11mol)와 반응시킨 다음, 벤질 알코올(14mL, 0.14mol)과 반응시켜 무색 결정으로서 목적 화합물 28.4g(70%)을 제공하였다.
- <316> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(27.7g, 63.2mmol)을 THF(250mL)내 1N 염산(180mL)으로 처리하여 목적 화합물을 함유한 무색 고체 24.7g을 제공하였다.
- <317> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 24.7g)을 2-메틸-2-프로판올(400mL)과 물(170mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(67mL, 0.63mol)과 소디움 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(69.0g, 442mmol)의 존재하에 소디움 클로라이드(85%, 49.1g, 461mmol)로써 처리하여 황색 결정으로서 표제 화합물 21.7g을 제공하였다.

mp 216-219°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.3(brs, 1H), 9.09(s, 1H), 8.76(d, J=6.0Hz,

2H), 8.50(s, 1H), 7.51(d, J=6.0Hz, 2H), 7.45(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t,

J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.55(s, 2H)

IR(KBr) 3370, 3260, 1725, 1665, 1595, 1525 cm^{-1}

- <320> 참고예 19
- <321> [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산의 합성
- <322> (1) 에틸 2-티오피카르복시미데이트 히드로클로라이드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 2-티오피카르보닐트릴(25.2g, 0.231mol)을 에탄올(250mL)내 염화수소로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 16.3g(37%)을 제공하였다.
- <323> (2) N-(2,2-디에톡시에틸)-2-티오피카르복사미딘을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(16.1g, 84.0mmol)을 에탄올(65mL)내 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(13.5mL, 92.8mmol)과 반응시켜 목적 화합물을 함유한 무색, 투명 오일 30.4g을 제공하였다.
- <324> (3) 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(2-티엔일)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실레이트를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 30.4g)을 에탄올(40mL)내 디에틸 에톡시메틸렌말론에이트(19mL, 94mmol)와 반응시켜 엷은-황색 고체로서 목적 화합물 18.1g을 제공하였다.
- <325> (4) 1-(2,2-디에톡시에틸)-2-(2-티엔일)피리미딘-6(1H)-온-5-카르복실산을 참고예 3과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(17.7g, 48.3mmol)을 피리딘(65mL)내 리튬 요다이드(15.5g, 116mmol)로써 처리하여 엷은-갈색 결정으로서 목적 화합물 12.2g(75%)을 제공하였다.
- <326> (5) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드 디에틸 아세탈을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(11.7g, 34.6mmol)을 1,4-디옥산(100mL)내 트리에틸아민(9.5mL, 68mmol)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드(8.5mL, 38mmol)와 반응시킨 다음, 벤질 알코올(4.5mL, 43mmol)과 반응시켜 엷은-황색 오일로서 목적 화합물과 벤질 알코올의 혼합물 13.9g(83%)을 제공하였다.
- <327> (6) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트알데히드를 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (5)에서 목적 화합물(벤질 알코올과 혼합물, 13.7g, 28.3mmol)을 THF(100mL)내 1N 염산(75mL)으로 처리하여 목적 화합물을 함유한 엷은-황색 오일 11.8g을 제공하였다.
- <328> (7) [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산을 참

고에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (6)에서 목적 화합물(상기 반응에서 얻어진 조생성물, 11.8g)을 2-메틸-2-프로판올(175mL)과 물(75mL)의 혼합 용매에서 2-메틸-2-부텐(30mL, 0.28mol)과 소듐 디히드로겐포스페이트 디히드레이트(32.2g, 206mmol)의 존재하에 소듐 클로라이드(80%, 22.4g, 198mmol)로써 처리하여 얇은-황색 결정으로서 표제 화합물 10.4g을 제공하였다.

mp 151-152°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.44(brs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.44(s, 1H),

7.85(dd, J=5.1, 1.0Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 3H), 7.39(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t,

J=7.1Hz, 1H), 7.20(dd, J=5.1, 3.8Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.86(s, 2H)

IR(KBr) 3600-2200, 1730, 1650, 1600, 1530, 1500 cm^{-1}

<331>

실시에 1

<332>

2-(5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<333>

(1) DMF(75mL)내 (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산(참고예 2에서 표제 화합물, 8.57g, 22.6mmol)과 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 5.91g, 27.2mmol)의 용액에 WSCI 히드로클로라이드(5.20g, 27.2mmol)와 HOBt(6.10g, 4.51mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 16시간 교반하고, 0.5N 염산(500mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화 수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출물의 농축에 의해 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-에틸 아세테이트, 83:17)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 3-(5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-아세트아미드 11.4g(87%)을 제공하였다.

mp 198-202°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.85(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.32(d, J=8.9Hz,

1H), 7.08-7.54(m, 15H), 6.70(d, J=7.1Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.41(d, J=16.3Hz,

1H), 4.25(d, J=16.3Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.90(m, 1H), 2.92(dd, J=14.1, 2.6Hz,

1H), 2.75(dd, J=14.1, 10.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3430, 3370, 3260, 3080, 1705, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

<336>

(2) 디메틸술폭시드(DMSO)(15mL)와 톨루엔(15mL)내 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(2.00g, 3.44mmol)의 용액에 WSCI 히드로클로라이드(6.60g, 34.4mmol)와 디클로로아세트산(1.1mL, 13mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 2.5시간 교반하고, 1N 염산(150mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출물의 농축에 의해 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-에틸 아세테이트, 83:17)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 1.20g(65%)을 제공하였다. 크로로포름-헥산(1:1)에서 그의 재결정화는 무색 결정 858mg을 제공하였다.

<337>

실시예 2

mp 186-188°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.40(s, 1H), 7.50(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H),
7.44(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.42(m, 7H), 7.10-7.22(m, 5H), 5.18(s, 2H),
4.21-4.43(m, 3H), 3.12(dd, $J=14.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.60(dd, $J=14.1, 11.4\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3280, 1725, 1650, 1600, 1515cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 579 (MH^+)

<339>

2-(5-아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<340>

에탄올(20mL)과 THF(20mL)내 실시예 1의 표제 화합물(734mg, 1.27mmol) 혼합용액에 1N 염산(0.2mL)을 첨가하고, 10% 팔라듐 탄소(270mg)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 수소 분위기하에 6시간 교반하였다. 팔라듐 탄소를 여과에 의해 제거하고 에탄올로서 세척하였다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 91:9)에 의해 분리하고 정제시켜 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 466mg(83%)을 제공하였다.

<341>

클로로포름-헥산(3:1)에서 그의 재결정화는 무색 결정 343mg을 제공하였다.

mp 208-211°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.45(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.35(m, 10H),
4.18-4.36(m, 3H), 3.12(dd, $J=14.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.61(dd, $J=14.1, 11.5\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3420, 3260, 3050, 1645, 1610, 1540, 1515cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 445 (MH^+)

<343>

실시예 3

<344>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<345>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]아세트산(참고예 3에서 표제 화합물, 벤질 알코올과 혼합물, 1.90g, 4.48mmol)을 DMF(15mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.00g, 4.56mmol), WSCI 히드로클로라이드(1.03g, 5.37mmol)와 HOBt(1.21g, 8.95mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 2.49g(93%)을 제공하였다.

mp 242-245°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.86(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.33(d, J=8.6Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 4H), 7.39(t, J=7.6Hz, 2H), 7.34(t, J=7.2Hz, 1H), 7.16-7.24(m, 5H), 7.10(d, J=8.0Hz, 2H), 6.71(d, J=6.7Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.43(d, J=16.6Hz, 1H), 4.22(d, J=16.6Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.90(m, 1H), 2.92(dd, J=14.2, 2.8Hz, 1H), 2.72(dd, J=14.2, 10.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3410, 3250, 1705, 1660, 1600, 1525 cm^{-1}

<347>

(2) 상기에서 없어진 히드록시 화합물(2.08g, 3.48mmol)을 DMSO(15mL)와 톨루엔(15mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(6.67g, 34.8mmol)와 디클로로아세트산(1.1mL, 13mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 1.26g(61%)을 제공하였다.

mp 103-107°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.39(s, 1H), 7.32-7.46(m, 7H), 7.08-7.21(m, 7H), 5.18(s, 2H), 4.20-4.45(m, 3H), 3.11(dd, J=14.1, 2.2Hz, 1H), 2.59(dd, J=14.1, 11.5Hz, 1H)
IR(KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 597 (MH^+)

<350>

실시예 4

<351>

2-[5-아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<352>

표제 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 3에서 표제 화합물(705mg, 1.18mmol)을 에탄올(20mL), THF(20mL)와 1N 염산(0.2mL)의 혼합 용매내 10% 팔라듐 탄소의 존재하에 수소 분위기에서 반응시켜 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 217mg(40%)을 제공하였다.

mp 133-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.30(dd, J=8.7, 5.5Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.13-7.22(m, 5H), 7.09(t, J=8.8Hz, 2H), 4.35(d, J=16.4Hz, 1H), 4.20-4.28(m, 2H), 3.11(dd, J=14.1, 2.4Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.1, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3420, 3270, 1645, 1615, 1545, 1500 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 463 (MH^+)

<354>

실시예 5

<355>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-L-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<356>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과

<357> 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 4에서 표제 화합물, 3.00g, 7.63mmol)을 DMF(25mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.76g, 8.03mmol), WSCI 히드로클로라이드(1.76g, 9.18mmol)와 HOBt(2.06g, 15.2mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 4.23g(93%)을 제공하였다.

mp 232-234 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.33(d, J=8.6Hz, 1H), 7.44(d, J=7.2Hz, 2H), 7.39(t, J=7.2Hz, 2H), 7.33(t, J=7.2Hz, 1H), 7.26(d, J=8.1Hz, 2H), 7.17-7.24(m, 5H), 7.11(dd, J=7.7, 2.2Hz, 2H), 6.71(d, J=6.8Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.43(d, J=16.4Hz, 1H), 4.23(d, J=16.4Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 3.91(m, 1H), 2.93(dd, J=14.2, 2.8Hz, 1H), 2.75(dd, J=14.2, 10.4Hz, 1H), 2.37(s, 3H)

IR(KBr) 3370, 3260, 1705, 1660, 1600, 1525, 1500 cm^{-1}

<359> (2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(3.00g, 5.05mmol)을 DMSO(25mL)와 톨루엔(25mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(9.67g, 50.4mmol)와 디클로로아세트산(1.6mL, 19mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 2.34g(78%)을 제공하였다.

mp 173-175 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.38(s, 1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 7.13-7.22(m, 9H), 5.18(s, 2H), 4.40(d, J=16.4Hz, 1H), 4.22-4.33(m, 2H), 3.13(dd, J=14.2, 2.2Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.2, 11.4Hz, 1H), 2.38(s, 3H)

IR(KBr) 3300, 1725, 1655, 1605, 1520, 1500 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 593 (MH^+)

<362> 실시예 6

<363> 2-[5-아미노-6-옥소-2-(p-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<364> 메탄올(20mL)과 포름산(1.0mL)내 실시예 5의 표제 화합물(500mg, 0.844mmol)의 혼합 용액에 질소 분위기하에 10% 팔라듐 탄소(199mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 14시간 교반하였다. 팔라듐 탄소를 여과에 의해 제거하고 에탄올로써 세척하였다. 여과액을 농축하고, 소듐 히드록시카보네이트 포화수용액(50mL)에 첨가한 다음 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 95:5)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 235mg(61%)을 제공하였다.

<365> 클로로포름에서 그의 재결정화로 무색 결정 152mg을 제공하였다.

mp 200-203°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.31(s, 1H), 7.09-7.22(m, 9H), 4.36(d, J=16.3Hz, 1H), 4.20-4.28(m, 2H), 3.13(dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H), 2.62(dd, J=14.2, 11.4Hz, 1H), 2.36(s, 3H)

IR(KBr) 3410, 3290, 1640, 1620, 1550 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 459 (MH^+)

<368> 실시예 7

<369> 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-*N*-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<370> (1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-*N*-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시 예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 5에서 표제 화합물, 3.00g, 7.63mmol)을 DMF(25mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-2-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.76g, 8.03mmol), WSCI 히드록로라이드(1.76g, 9.18mmol)와 HOBt(2.06g, 15.2mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 4.54g(100%)을 제공하였다.

mp 232-237°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.84(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.37(d, J=8.5Hz, 1H), 7.44(d, J=7.2Hz, 2H), 7.39(t, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.36(m, 2H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.14-7.23(m, 4H), 7.11(d, J=6.4Hz, 2H), 6.74(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.40(d, J=16.4Hz, 1H), 4.30(d, J=16.4Hz, 1H), 4.04(m, 1H), 3.90(m, 1H), 2.91(dd, J=14.2, 2.9Hz, 1H), 2.77(dd, J=14.2, 10.1Hz, 1H), 2.30(s, 3H)

IR(KBr) 3450, 3360, 3280, 3090, 2950, 1705, 1660, 1600, 1555, 1520 cm^{-1}

<373> (2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(3.00g, 5.05mmol)을 DMSO(25mL)와 톨루엔(25mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드록로라이드(9.67g, 50.4mmol)와 디클로로아세트산(1.6mL, 19mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 2.24g(75%)을 제공하였다.

mp 128-132°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.39(s, 1H), 7.44(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.40(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.23(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.21(m, 6H), 7.08(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.19(s, 2H), 4.40(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.33(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.20(dd, $J=11.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.11(dd, $J=14.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.60(dd, $J=14.2, 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.30(s, 3H)

IR(KBr) 3300, 2960, 1690, 1660, 1615, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 593 (MH^+)

<375>

실시에 8

<376>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-*N*-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<377>

표제 화합물을 실시에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 7에서 표제 화합물(1.28g, 2.16mmol)을 에탄올(20mL), THF(20mL)와 1N 염산(0.4mL)의 혼합 용매내 10% 팔라듐 탄소(460mg)의 존재하에 수소 분위기에서 반응시켜 얻은-황

<378>

색 결정으로서 표제 화합물 330mg(33%)을 제공하였다.

mp 177-181°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.34(s, 1H), 7.30(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.22(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.21(m, 6H), 7.02(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.39(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.31(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.21(dd, $J=11.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.12(dd, $J=14.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.61(dd, $J=14.1, 11.3\text{Hz}$, 1H), 2.29(s, 3H)

IR(KBr) 3410, 3360, 1650, 1615, 1540, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 459 (MH^+)

<380>

실시에 9

<381>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-*N*-[1(*S*)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-[*N*-(벤질)카르바모일]프로필]아세트아미드의 합성

<382>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-*N*-[1(*S*)-벤질-3,3-디플루오로-2(*R*)-히드록시-3-[*N*-(벤질)카르바모일]프로필]아세트아미드를 실시에 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 3에서 표제 화합물, 벤질 알코올과 혼합물, 380mg, 0.897mmol)을 디클로로메탄(30mL)내 *N*-[4(*S*)-아미노-2,2-디플루오로-3(*R*)-히드록시-5-페닐펜탄오일]벤질아민(참고예 6에서 표제 화합물, 300mg, 0.897mmol), HOBt(242mg, 1.79mmol)와 WSCI 히드로클로라이드(206mg, 1.08mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 590mg(92%)을 제공하였다.

mp 223-224 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(m, 1H), 8.83(s, 1H), 8.44(s, 1H),
8.17(d, J=8.9Hz, 1H), 7.55-7.17(m, 19H), 6.40(d, J=7.1Hz, 1H), 5.18(s, 2H),
4.50-3.80(m, 6H), 2.82-2.49(m, 2H)

IR(KBr) 3400, 3280, 1720, 1650, 1605, 1525, 1500 cm^{-1}

<384> (2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(390mg, 0.550mmol)을 DMSO(3mL)와 톨루엔(3mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(1.09g, 5.69mmol)와 디클로로아세트산(0.176mL, 2.13mmol)으로써 처리하여 무색 고체로서 표제 화합물 262mg(67%)을 제공하였다.

mp 185-186 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.43(s, 1H), 7.47-7.12(m, 19H), 5.18(s,
2H), 4.52-4.24(m, 6H), 3.14(dd, J=14.3, 3.9Hz, 1H), 2.59(dd, J=14.3, 9.7Hz,
1H)

IR(KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 712 (MH^+)

<386> 실시예 10

<387> 2-[5-아미노-2-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-[N-(벤질)-카르바모일]프로필]아세트아미드의 합성

<388> THF(5mL)와 메탄올(3mL)내 실시예 9의 표제 화합물(150mg, 0.210mmol)의 혼합 용액에 질소 분위기하에 10% 팔라듐 탄소(60mg)와 포름산(0.3mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 48시간 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 THF로써 세척하였다. 여과액의 농축에 의해 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 90:10)에 의해 분리하고 정제시키고, 추가로 예비 TLC(클로로포름-메탄올, 90:10)에 의해 분리하고 정제시켜 엷은-황색 고체로서 표제 화합물 20.0mg(16%)을 제공하였다.

mp 90-91 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 7.47(s, 1H), 7.38-6.96(m, 14H), 5.24(m, 1H),
4.57-4.22(m, 4H), 3.50-3.23(m, 1H), 3.00-2.77(m, 1H), 1.59(brs, 2H)

IR(KBr) 3300, 3050, 2920, 1750, 1650, 1605, 1540, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 578 (MH^+)

<390> 실시예 11

<391> 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-5-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딘)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<392> (1) 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-5-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딘)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-5-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딘)아세트산(참고예 7에서 표제 화합물, 380mg, 0.968mmol)을 DMF(10mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 249mg, 1.14mmol), WSCI 히드로클로라이드(277mg, 1.45mmol)와 HOBt(158mg, 1.17mmol)로써 처리하여 약간 황색 고체로서 목적 화합물 428mg(74%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 8.38(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.29(s, 1H), 7.68(d, $J=2$ 1Hz, 1H), 7.45-7.08(m, 15H), 7.00(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.70(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.12(s, 2H), 4.56, 4.39(AB-q, $J=15.7\text{Hz}$, 2H), 4.11(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.97(m, 1H), 2.76(dd, $J=14.0, 10.3\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3300, 1720, 1650, 1590, 1510 cm^{-1}

<394>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(407mg, 0.686mmol)을 DMSO(5.2mL)와 톨루엔(10mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(1.31g, 6.83mmol)와 디클로로아세트산(0.23mL, 2.8mmol)로써 처리하여 무색 고체로서 표제 화합물 118mg(29%)을 제공하였다.

mp 127-130 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.65(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.08(m, 15H), 6.75(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.12(s, 2H), 4.59, 4.38(AB-q, $J=15.7\text{Hz}$, 2H), 4.26(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.11(dd, $J=13.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.65(dd, $J=13.7, 11.5\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3300, 1720, 1655, 1595, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 592 (MH^+)

<396>

실시에 12

<397>

2-(3-아미노-5-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리

<398>

플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<399>

표제 화합물을 실시에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 11에서 표제 화합물(78.6mg, 0.133mmol)을 1,4-디옥산(2mL)과 1N 염산(0.4mL)의 혼합 용매내 10% 팔라듐 탄소(22.9mg)의 존재하에 수소 분위기에서 반응시켜 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 39.0mg(64%)을 제공하였다.

mp 77-81 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.35-7.07(m, 12H), 4.52, 4.27(AB-q, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.21(m, 1H), 3.50(s, 2H), 3.11(dd, $J=13.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.64(dd, $J=13.8, 11.6\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3250, 1650, 1580, 1530 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 458 (MH^+)

<401>

실시에 13

<402>

2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<403>

(1) DMF(90mL)내 3-벤질옥시카르보닐아미노-6-페닐피리드-2-온(참고예 9에서 표제 화합물, 3.20g, 10.0mmol)의 현탁액에 소듐 히드라이드(오일로 60%, 462mg, 11.6mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 20분간 교반하였다. N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-2-요도아세트아미드(참고예 8에서 표제 화합물, 5.77g, 11.5mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 13시간 교반하였다. 2N 염산(100mL)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 2N 염산(200mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로서 추출하였다. 추출물을 물과 포화 염수로서 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고 감압

하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 99:1)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 비정질체로서 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드 2.49g(36%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.42(s, 1H), 8.18(d, J=7.4Hz, 1H), 7.88(d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.32-7.41(m, 5H), 7.30(d, J=7.1Hz, 2H), 7.25(t, J=6.8Hz, 2H), 7.21(t, J=6.8Hz, 1H), 7.13(d, J=6.8Hz, 2H), 6.18(d, J=7.6Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.38(d, J=16.3Hz, 1H), 4.32(d, J=16.3Hz, 1H), 4.22(m, 1H), 4.08(m, 1H), 2.92(dd, J=14.9, 2.4Hz, 1H), 2.70(dd, J=14.9, 11.2Hz, 1H), 0.90(s, 9H), 0.07(s, 6H)

IR(KBr) 3400, 2920, 1720, 1670, 1640, 1600, 1510 cm^{-1}

<405>

(2) THF(15mL)내 단계 (1)에서 목적 화합물(2.00g, 2.88mmol)의 용액에 THF내 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(1.0M, 3.5mL, 3.5mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 5시간 교반하고, 물(100mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로서 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 98:2)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-[1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]아세트아미드 1.30g(78%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.43(s, 1H), 8.22(d, J=8.6Hz, 1H), 7.88(d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.32-7.42(m, 5H), 7.29(d, J=7.1Hz, 2H), 7.17-7.23(m, 3H), 7.11(dd, J=7.3, 1.8Hz, 2H), 6.67(d, J=7.0Hz, 1H), 6.17(d, J=7.6Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.38(d, J=16.2Hz, 1H), 4.20(d, J=16.2Hz, 1H), 4.06(m, 1H), 3.91(m, 1H), 2.90(dd, J=14.2, 2.9Hz, 1H), 2.76(dd, J=14.2, 10.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 3270, 1720, 1660, 1640, 1590, 1555, 1515 cm^{-1}

<407>

(3) 상기에 얻어진 히드록시 화합물(1.20g, 2.07mmol)을 DMSO(10mL)와 톨루엔(10mL)의 혼합 용액에서 WSCI 히드록로라이드(3.97g, 20.7mmol)와 디클로로아세트산(0.65mL, 7.9mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 290mg(24%)을 제공하였다.

mp 178-181 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.89(d, J=7.7Hz, 1H), 7.47(t, J=7.5Hz, 1H), 7.33-7.45(m, 7H), 7.13-7.23(m, 7H), 6.19(d, J=7.7Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.32(s, 2H), 4.23(dd, J=11.5, 2.3Hz, 1H), 3.11(dd, J=14.1, 2.3Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.1, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3380, 3270, 1720, 1665, 1640, 1600, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 578 (MH^+)

<409>

실시에 14

<410>

2-(3-아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<411>

표제 화합물을 실시에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 13에서 표제 화합물(79.5mg, 0.138mmol)을 에탄올(5mL)내 10% 팔라듐 탄소(20mg)의 존재하에 수소 분위기하에서 반응시켜 옅은-갈색 결정으로서 표제 화합물 40mg(65%)을 제공하였다.

mp 197-200 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O +TFA- d_4) δ 7.64(d, J=7.5Hz, 1H), 7.53(t, J=7.5Hz, 1H), 7.40(t, J=7.5Hz, 2H), 7.17-7.27(m, 7H), 6.25(d, J=7.5Hz, 1H), 4.39(AB-q, J=16.7Hz, 2H), 4.27(m, 1H), 3.17(dd, J=13.9, 2.5Hz, 1H), 2.64(dd, J=13.9, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1655, 1625, 1585, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 444 (MH^+)

<413>

실시에 15

<414>

2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-5-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<415>

(1) 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-5-요도-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-아세트아미드를 실시에 13과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 3-벤질옥시카르보닐아미노-5-요도피리드-2-온(참고예 7에서 중간체, 7.40g, 20.0mmol)을 DMF(170mL)내 소듐 히드라이드(오일로 60%, 924mg, 23.1mmol)로써 처리한 다음, N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-2-요도아세트아미드(참고예 8에서 표제 화합물, 11.0g, 21.9mmol)로써 처리하여 옅은-갈색 비정질체로서 목적 화합물 13.2g(88%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.51(s, 1H), 8.34(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.38(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.33(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.30(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.25(m, 3H), 5.17(s, 2H), 4.53(AB-q, $J=15.8\text{Hz}$, 2H), 4.29(m, 1H), 4.11(m, 1H), 2.97(dd, $J=14.5$, 2.1Hz, 1H), 2.73(dd, $J=14.5$, 11.2Hz, 1H), 0.93(s, 9H), 0.22(s, 3H), 0.12(s, 3H)

IR(KBr) 3350, 2920, 1720, 1655, 1630, 1585, 1505 cm^{-1}

<417>

(2) 단계 (1)에서 목적 화합물(5.22g, 7.02mmol), THF(15mL), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.62g, 1.40mmol), 에탄올내 페닐보론산(1.71g, 14.0mmol) 및 2M 소듐 카보네이트 수용액(40mL)의 혼합물을 90°C에서 4시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로서 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 75:25)에 의해 분리하고 정제시켜 옅은-갈색 비정질체로서 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-5-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디에틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드 4.62g(95%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.46(s, 1H), 8.36(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.48(m, 6H), 7.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.22-7.30(m, 4H), 7.18(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.20(s, 2H), 4.69(d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 4.61(d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 4.32(m, 1H), 4.14(m, 1H), 2.98(dd, $J=14.5$, 2.3Hz, 1H), 2.74(dd, $J=14.5$, 11.2Hz, 1H), 0.93(s, 9H), 0.23(s, 3H), 0.12(s, 3H)

IR(KBr) 3400, 2900, 1720, 1640, 1585, 1510 cm^{-1}

<419>

(3) 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-5-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 13과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(4.18g, 6.02mmol)을 THF(30mL)내 테트라부틸암모늄 플루오라이드(7.3mmol)로써 처리하여 옅은-갈색 고체로서 목적 화합물 3.37g(97%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.49(s, 1H), 8.44(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.48(m, 6H), 7.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.22-7.28(m, 4H), 7.16(m, 1H), 6.70(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.20(s, 2H), 4.68(d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 4.54(d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 4.13(m, 1H), 4.00(m, 1H), 2.97(dd, $J=13.9$, 2.6Hz, 1H), 2.79(dd, $J=13.9$, 10.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3370, 3280, 3050, 2910, 1720, 1650, 1590, 1560, 1515 cm^{-1}

<421>

(4) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물을 DMSO(25mL)와 톨루엔(25mL)의 혼합용액에서 WSCI 히드로

클로라이드(4.38g, 22.8mmol)와 디클로로아세트산(0.19mL,

<422> 2.3mmol)으로써 처리하여 옅은-갈색 결정으로서 표제 화합물 2.08g(79%)을 제공하였다.

mp 147-151°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.17(s, 1H), 7.34-7.50(m, 10H),
7.18-7.24(m, 4H), 7.17(d, J=2.4Hz, 1H), 7.07(t, J=6.9Hz, 1H), 5.20(s, 2H),
4.72(d, J=15.7Hz, 1H), 4.51(d, J=15.7Hz, 1H), 4.27(dd, J=11.6, 2.6Hz, 1H),
3.13(dd, J=13.6, 2.6Hz, 1H), 2.65(dd, J=13.6, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3440, 3370, 3300, 1725, 1660, 1650, 1605, 1550, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 578 (MH^+)

<424> 실시예 16

<425> 2-(3-아미노-2-옥소-5-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<426> 표제 화합물을 참고예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 15에서 표제 화합물(878mg, 1.52mmol)을 에탄올(25mL)과 1N 염산(0.2mL)의 혼합 용액내 0% 팔라듐 탄소(323mg)의 존재하에 수소 분위기하에서 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 451mg(67%)을 제공하였다.

mp 211-213°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.38-7.47(m, 4H), 7.32(t, J=7.2Hz, 1H),
7.17-7.27(m, 4H), 7.09(m, 1H), 6.84(d, J=2.2Hz, 1H), 6.72(d, J=2.2Hz, 1H),
4.66(d, J=15.6Hz, 1H), 4.42(d, J=15.6Hz, 1H), 4.26(dd, J=11.5, 2.5Hz, 1H),
3.12(dd, J=13.6, 2.5Hz, 1H), 2.64(dd, J=13.6, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1665, 1635, 1580, 1535 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 444 (MH^+)

<429> 실시예 17

<430> 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<431> (1) 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 실시예 13과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 3-벤질옥시카르보닐아미노피리드-2-온(참고예 7의 중간체: 2.00g, 8.19mmol)을 DMF(75mL)내 sodium 히드ريد(오일로 60%, 365mg, 9.13mmol)로서 처리한 다음 N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-2-요도아세트아미드(참고예 8에서 표제 화합물, 4.50g, 8.97mmol)로써 처리하여 무색 비정질체로서 목적 화합물 4.84g(96%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.31(d, J=7.8Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.82(dd, J=7.1, 1.7Hz, 1H), 7.42(d, J=7.1Hz, 2H), 7.38(t, J=7.1Hz, 2H), 7.33(t, J=7.1Hz, 1H), 7.29(t, J=7.4Hz, 2H), 7.18-7.25(m, 3H), 7.11(dd, J=7.1, 1.7Hz, 1H), 6.22(t, J=7.1Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.54(AB-q, J=15.7Hz, 2H), 4.30(m, 1H), 4.13(m, 1H), 2.98(dd, J=14.5, 2.3Hz, 1H), 2.73(dd, J=14.5, 11.3Hz, 1H), 0.93(s, 9H), 0.22(s, 3H), 0.12(s, 3H)

IR(KBr) 3370, 2920, 2850, 1720, 1670, 1645, 1590, 1510 cm^{-1}

<433>

(2) 2-(3-벤질옥시카르보닐아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 13과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(4.46g, 7.22mmol)을 THF(35mL)내 테트라부틸암모늄 플루오라이드(8.7mmol)로써 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물 3.55g(98%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.39(d, J=8.7Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.81(dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 7.42(d, J=7.1Hz, 2H), 7.38(d, J=7.1Hz, 2H), 7.33(t, J=7.1Hz, 1H), 7.27(t, J=7.1Hz, 2H), 7.22(d, J=7.1Hz, 2H), 7.19(t, J=7.1Hz, 1H), 7.05(dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 6.68(d, J=7.1Hz, 1H), 6.21(t, J=6.9Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.56(d, J=15.7Hz, 1H), 4.43(d, J=15.7Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.98(m, 1H), 2.96(dd, J=14.1, 2.8Hz, 1H), 2.77(dd, J=14.1, 10.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3360, 3280, 1720, 1665, 1645, 1595, 1555, 1510 cm^{-1}

<435>

(3) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(1.53g, 3.04mmol)을 DMSO(15mL)와 톨루엔(15mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(3.50g, 18.3mmol)과 디클로로아세트산(0.15mL, 1.8mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 1.21g(79%)을 제공하였다.

mp 113-117 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.80(dd, J=7.1, 1.7Hz, 1H), 7.37-7.43(m, 4H), 7.34(t, J=6.9Hz, 1H), 7.20-7.26(m, 4H), 7.16(t, J=6.8Hz, 1H), 6.81(dd, J=7.1, 1.7Hz, 1H), 6.21(d, J=7.1Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.59(d, J=15.7Hz, 1H), 4.40(d, J=15.7Hz, 1H), 4.25(dd, J=11.5, 2.5Hz, 1H), 3.12(dd, J=13.7, 2.5Hz, 1H), 2.65(dd, J=13.7, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3400, 3290, 1720, 1660, 1645, 1600, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 502 (MH^+)

<438>

실시예 18

<439>

2-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<440>

표제 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 17에서 표제 화합물(620mg, 1.24mmol)을 에탄올(25mL)과 1N 염산(0.2mL)의 혼합 용매내 10% 팔라듐 탄소(386mg)의 존재하에 수소 분위기하에서 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 181mg(40%)을 제공하였다.

mp 106-112°C

 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.26(t, J=7.2Hz, 2H), 7.17-7.24(m, 3H),

6.52(dd, J=7.0, 1.5Hz, 1H), 6.37(dd, J=7.0, 1.5Hz, 1H), 6.04(t, J=7.0Hz, 1H),

4.53(d, J=15.5Hz, 1H), 4.32(d, J=15.5Hz, 1H), 4.26(dd, J=11.6, 2.5Hz, 1H),

3.12(dd, J=13.7, 2.5Hz, 1H), 2.64(dd, J=13.7, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1655, 1630, 1565 cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 368 (MH $^+$)

<442>

실시예 19

<443>

2-(5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,

<444>

,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<445>

(1) 2-(5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, (5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜)아세트산(참고예 10에서 표제 화합물, 1.20g, 3.96mmol)을 DMF(15mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 911mg, 4.16mmol), WSCI 히드록로라이드(912mg, 4.76mmol)와 HOBt(1.07g, 7.92mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 1.85g(93%)을 제공하였다.

mp 200-203°C

 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.77(s, 1H), 8.52(d, J=8.7Hz, 1H), 8.31(s,

1H), 7.96(s, 1H), 7.42(d, J=7.1Hz, 2H), 7.38(t, J=7.1Hz, 2H), 7.33(t,

J=7.1Hz, 1H), 7.28(t, J=7.4Hz, 2H), 7.24-7.17(m, 3H), 6.71(d, J=7.1Hz, 1H),

5.16(s, 2H), 4.56(d, J=15.9Hz, 1H), 4.48(d, J=15.9Hz, 1H), 4.10(m, 1H),

3.97(m, 1H), 2.96(dd, J=14.1, 2.6Hz, 1H), 2.78(dd, J=14.1, 10.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1720, 1660, 1610, 1520 cm^{-1}

<447>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(1.30g, 2.58mmol)을 DMSO(12mL)와 톨루엔(12mL)의 혼합 용액에서 WSCI 히드록로라이드(2.46g, 12.8mmol)와 디클로로아세트산(0.42mL, 5.2mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 722mg(56%)을 제공하였다.

mp 132-134 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.28(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.43-7.37(m, 4H), 7.34(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.20(m, 4H), 7.16(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.16(s, 2H), 4.59(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.46(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.23(dd, $J=11.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.13(dd, $J=13.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.65(dd, $J=13.8, 11.4\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3360, 1655, 1615, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 503 (MH^+)

<450>

실시에 20

<451>

2-(5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<452>

표제 화합물을 실시에 6과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉 실시에 19에서 표제 화합물(385mg, 0.766mmol)을 포름산(0.3mL)과 메탄올(6mL)내 10% 팔라듐 탄소(165mg)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 100mg(35%)을 제공하였다.

mp 129-131 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.28(s, 1H), 7.27-7.21(m, 4H), 7.18-7.14(m, 2H), 4.53(d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.37(d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.23(dd, $J=11.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.12(dd, $J=13.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.65(dd, $J=13.7, 11.5\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3430, 3270, 3060, 1680, 1650, 1610, 1550 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 369 (MH^+)

<454>

실시에 21

<455>

2-(5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)-N-

<456>

(1-벤질-3,3,2-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<457>

(1) 2-(5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시에 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, (5-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일)아세트산(참고예 11에서 표제 화합물, 3.00g, 9.45mmol)을 DMF(30mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 10에서 표제 화합물, 2.17g, 9.90mmol), WSCI 히드로클로라이드(2.17g, 11.3mmol)와 HOBt(2.56g, 18.9mmol)로써 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물 4.44g(91%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63(s, 1H), 8.46(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 8.17(s, 1H), 7.43-7.35(m, 4H), 7.32(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.27(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.17(m, 3H), 6.72(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.14(s, 2H), 4.73(d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 4.39(d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 4.19(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.04(dd, $J=13.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.70(dd, $J=13.8, 11.2\text{Hz}$, 1H), 1.99(s, 3H)

IR(KBr) 3380, 3280, 1725, 1665, 1615, 1515 cm^{-1}
100-40

<459>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(3.00g, 5.79mmol)을 DMSO(25mL)와 톨루엔(25mL)의 혼합 용액에서 WSCI 히드로클로라이드(5.55g, 28.9mmol)와 디클로로아세트산(1.0mL, 12mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 2.45g(82%)을 제공하였다.

mp 115–118°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.14(s, 1H), 7.42–7.36(m, 4H), 7.33(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.27–7.21(m, 4H), 7.16(m, 1H), 5.14(s, 2H), 4.79(d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 4.40–4.30(m, 2H), 3.15(dd, $J=13.5$, 2.5Hz, 1H), 2.64(dd, $J=13.5$, 12.1Hz, 1H), 1.87(s, 3H)

IR(KBr) 3300, 1690, 1645, 1610, 1525 cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 517 (MH^+)

<462>

실시에 22

<463>

2-(5-아미노-2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<464>

표제 화합물을 실시에 6과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉 실시에 21에서 표제 화합물(1.42g, 2.75mmol)을 포름산(1.0mL)과 메탄올(20mL)내 10% 팔라듐 탄소(583mg)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 435mg(41%)을 제공하였다.

mp 117–120°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.27–7.21(m, 4H), 7.17(m, 1H), 7.10(s, 1H), 4.77(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 4.36–4.28(m, 2H), 3.15(dd, $J=13.6$, 2.7Hz, 1H), 2.64(dd, $J=13.6$, 12.1Hz, 1H), 1.78(s, 3H)

IR(KBr) 3420, 3270, 1685, 1635, 1615, 1540 cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 383 (MH^+)

<466>

실시에 23

<467>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(σ -톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<468>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(σ -톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시에 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(σ -톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 12에서 표제 화합물, 1.20g, 3.05mmol)을 DMF(15mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 709mg, 3.23mmol), WSCI 히드로클로라이드(701mg, 3.66mmol)와 HOBt(824mg, 6.10mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 1.66g(92%)을 제공하였다.

mp 217-221°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.87(s, 0.5H), 8.86(s, 0.5H), 8.43(s, 1H), 8.18(d, J=8.4Hz, 0.5H), 8.14(d, J=8.6Hz, 0.5H), 7.46-7.10(m, 12H), 7.01(m, 2H), 6.60(m, 1H), 5.19(s, 2H), 4.46(d, J=16.4Hz, 0.5H), 4.26(d, J=16.2Hz, 0.5H), 4.15(d, J=16.2Hz, 0.5H), 3.96(m, 1.5H), 3.85(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.12(s, 1.5H), 2.02(s, 1.5H)

IR(KBr) 3370, 3270, 1700, 1660, 1605, 1515 cm^{-1}

<470>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(1.30g, 2.19mmol)을 DMSO(10mL)와 톨루엔(10mL)의 혼합 용액에서 WSCI 히드록로라이드(2.09g, 10.9mmol)와 디클로로아세트산(0.36mL, 4.4mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 1.30g(100%)을 제공하였다.

mp 127-129°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.40(s, 1H), 7.45-7.38(m, 5H), 7.35(t, J=7.1Hz, 1H), 7.30(d, J=7.6Hz, 1H), 7.26-7.00(m, 7H), 5.19(s, 2H), 4.43(d, J=16.5Hz, 0.5H), 4.33(d, J=16.0Hz, 0.5H), 4.18-4.03(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.07(s, 1.5H), 1.95(s, 1.5H)

IR(KBr) 3380, 3250, 3040, 1725, 1680, 1640, 1605, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 593 (MH^+)

<473>

실시에 24

<474>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(*o*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<475>

표제 파합물을 실시에 6과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉 실시에 23에서 표제 화합물(742mg, 1.25mmol)을 포름산(0.4mL)과 메탄올(8mL)내 10% 팔라듐 탄소(271mg)로써 처리하여 무색 비정질체로서 표제 화합물 410mg(72%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.40-6.95(m, 10H), 4.40(d, J=16.5Hz, 0.5H), 4.32(d, J=16.2Hz, 0.5H), 4.15-3.95(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.04(s, 1.5H), 1.95(s, 1.5H)

IR(KBr) 3400, 1655, 1605 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 459 (MH^+)

<477>

실시에 25

<478>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<479>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-

벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 13에서 표제 화합물, 2.50g, 6.04mmol)을 DMF(20mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.39g, 6.34mmol), WSCI 히드로클로라이드(1.39g, 7.25mmol)와 HOBt(1.63g, 1.21mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 3.72g(100%)을 제공하였다.

mp 257-262°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.88(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.33(d, J=8.6Hz, 1H), 7.45-7.37(m, 8H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 7.23-7.18(m, 3H), 7.09(m, 2H), 6.71(brs, 1H), 5.18(s, 2H), 4.44(d, J=16.6Hz, 1H), 4.19(d, J=16.6Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.90(m, 1H), 2.93(dd, J=14.1, 2.7Hz, 1H), 2.72(dd, J=14.1, 10.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3420, 3260, 1705, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

<481>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(2.71g, 4.41mmol)을 DMSO(25mL)와 톨루엔(25mL)의 혼합 용액에서 WSCI 히드로클로라이드(4.23g, 22.1mmol)와 디클로로아세트산(0.75mL, 9.1mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 2.53g(94%)을 제공하였다.

mp 199-201°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.39(s, 1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.42-7.30(m, 7H), 7.20-7.12(m, 5H), 5.18(s, 2H), 4.41(d, J=16.8Hz, 1H), 4.30-4.20(m, 2H), 3.11(dd, J=14.1, 2.4Hz, 1H), 2.59(dd, J=14.1, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 613, 615 (MH^+)

<484>

실시예 26

<485>

2-[5-아미노-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<486>

디클로로메탄(12mL)내 실시예 25의 표제 화합물(561mg, 0.915mmol)와 아니솔(0.32mL, 2.9mmol)의 용액에 빙냉하에 트리플루오로메탄술폰산(0.50mL, 5.7mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C-상온에서 1시간 교반하였다. 빙냉하에 소듐 히드로겐카르보네이트 포화수용액(12mL)를 첨가하였다. 30분간 교반한 후, 반응 혼합물을 소듐 히드로겐카르보네이트 포화수용액(50mL)에 부은 다음 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 감압하에 농축시켜 결정을 제공하고, 이것을 에틸 아세테이트로써 세척하고 진공건조시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 372mg(85%)을 제공하였다.

mp 197-200 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.33(d, J=8.5Hz, 2H), 7.29(s, 1H),
7.26(d, J=8.5Hz, 2H), 7.20-7.13(m, 5H), 4.38(d, J=16.4Hz, 1H), 4.27-4.17(m,
2H), 3.11(dd, J=14.0, 2.4Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.0, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3400, 3250, 1640, 1615, 1545 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 479, 481 (MH^+)

<489>

실시예 27

<490>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<491>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 14에서 표제 화합물, 5.00g, 12.2mmol)을 DMF(40mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 2.94g, 13.4mmol), WSCI 히드로클로라이드(2.81g, 14.7mmol)와 HOBt(3.29g, 24.3mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 7.23g(97%)을 제공하였다.

mp 217-221 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.80(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.34(d, J=8.7Hz,
1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.39(t, J=7.1Hz, 2H), 7.36-7.30(m, 3H),
7.25-7.17(m, 3H), 7.13(d, J=6.7Hz, 2H), 6.91(d, J=8.8Hz, m 2H), 6.71(d,
J=7.1Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.44(d, J=16.5Hz, 1H), 4.27(d, J=16.5Hz, 1H),
4.11(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.94(dd, J=14.4, 2.9Hz, 1H), 2.76(dd,
J=14.4, 10.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3360, 3270, 3060, 2930, 1700, 1655, 1605, 1525 cm^{-1}

<494>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(4.00g, 6.55mmol)을 DMSO(30mL)와 톨루엔(30mL)의 혼합 용액에서 WSCI 히드로클로라이드(6.12g, 31.9mmol)와 디클로로아세트산(1.05mL, 12.7mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 3.27g(82%)을 제공하였다.

mp 172-174 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.38(s, 1H), 7.44(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
7.40(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.35(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H),
7.24-7.16(m, 5H), 6.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.18(s, 2H), 4.42(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H),
4.36-4.27(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.14(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 2.62(dd, $J=14.2$,
11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1725, 1650, 1605 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 609 (MH^+)

<496>

실시예 28

<497>

2-[5-아미노-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<498>

표제 화합물을 실시예 26과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉 실시예 27에서 표제 화합물(497mg, 0.817mmol)을 디클로로메탄(10mL)내 아니솔(0.28mL, 2.6mmol)과 트리플루오로메탄술폰산(0.43mL, 4.9mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표

<499>

제 화합물 377mg(97%)을 제공하였다.

mp 137-140 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.30(s, 1H), 7.24-7.15(m, 7H), 6.82(d,
 $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.37(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.13(dd,
 $J=14.2$, 2.2Hz, 1H), 2.63(dd, $J=14.2$, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3400, 3260, 3050, 1635, 1605, 1540 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 475 (MH^+)

<501>

실시예 29

<502>

2-[5-아미노-2-(4-히드록시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<503>

디클로로메탄(10mL)내 실시예 28의 표제 화합물(375mg, 0.790mmol) 용액에 디클로로메탄(1.0M, 16mL, 16mmol)내 보론 트리브로마이드 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 24시간 교반하고, 메탄올(3mL)을 첨가하였다. 10분간 교반한 후, 반응 혼합물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(50mL)에 부은 다음, 에틸 에세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술포이트에서 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 91:9)에 의해 분리하고 정제시키고 추가로 역상 칼럼 크로마토그래피(물-아세토니트릴, 67:33)에 의해 정제시켜 얇은-갈색 고체로서 표제 화합물 168mg(46%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.31(s, 1H), 7.25-7.12(m, 5H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 6.72(d, J=8.6Hz, 2H), 4.38(d, J=16.2Hz, 1H), 4.31(d, J=16.2Hz, 1H), 4.25(dd, J=11.3, 2.1Hz, 1H), 3.13(dd, J=13.8, 2.1Hz, 1H), 2.62(dd, J=13.8, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1650, 1605, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 461 (MH^+)

<506>

실시에 30

<507>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<508>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시에 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 15에서 표제 화합물, 14.2g, 33.5mmol)을 DMF(120mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 8.08g, 36.9mmol), WSCI 히드로클로라이드(7.71g, 40.2mmol)와 HOBT(9.05g, 67.0mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 19.4g(93%)을 제공하였다.

mp 238-242 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.97(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.36(d, J=8.8Hz, 1H), 8.21(d, J=8.7Hz, 2H), 7.65(d, J=8.7Hz, 2H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.39(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 7.17(t, J=7.1Hz, 2H), 7.13-7.06(m, 3H), 6.71(d, J=7.1Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.48(d, J=16.8Hz, 1H), 4.19(d, J=16.8Hz, 1H), 4.06(m, 1H), 3.88(m, 1H), 2.92(dd, J=14.1, 2.7Hz, 1H), 2.68(dd, J=14.1, 10.9Hz, 1H)

IR(KBr) 3360, 3270, 1720, 1660, 1590, 1510 cm^{-1}

<511>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(9.85g, 15.7mmol)을 DMSO(75mL)와 톨루엔(75mL)내 WSCI 히드로클로라이드(12.9g, 67.3mmol)와 디클로로아세트산(2.6mL, 32mmol)으로써 처리하여 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 8.94g(91%)을 제공하였다.

mp 117-121°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.44(s, 1H), 8.17(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.44(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.40(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.35(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.07(m, 5H), 5.19(s, 2H), 4.47(d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.19(m, 2H), 3.10(dd, $J=14.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.56(dd, $J=14.1, 11.7\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3290, 3050, 1725, 1640, 1595, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 624(MH^+)

<513> 실시예 31

<514> 2-[5-아미노-2-(4-니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<515> 표제 화합물을 실시예 26과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 30에서 표제 화합물(587mg, 0.941mmol)을 디클로로메탄(10mL)내 아니솔(0.33mL, 3.0mmol)과 트리플루오로메탄술폰산(0.55mL, 6.2mmol)으로써 처리하여 옅은-갈색 결정으로서 표제 화합물 287mg(62%)을 제공하였다.

mp 130-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.12(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.52(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.33(s, 1H), 7.18-7.08(m, 5H), 4.45(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.18(m, 2H), 3.10(dd, $J=14.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.57(dd, $J=14.1, 11.7\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3400, 3250, 1640, 1615, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 490 (MH^+)

<517> 실시예 32

<518> 2-[2-(4-아미노페닐)-5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<519> 실시예 30에서 표제 화합물(2.00g, 3.21mmol), THF(30mL)와 물(13mL)의 혼합물에 철 분말(2.15g, 38.5mmol)과 1N 염산(1.7mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 불용물을 에틸 아세테이트로써 세척하였다. 여과액을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수 용액(150mL)에 부은 다음 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 무수 마그네슘 술포이트에서 건조시켰다. 추출물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 50:50)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 1.59g(83%)을 제공하였다.

mp 98-101°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.66(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.22(d, J=9.7Hz, 1H), 7.48-7.16(m, 10H), 7.14(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.03(d, J=8.6Hz, 2H), 6.49(d, J=8.6Hz, 2H), 5.95-5.55(br, 2H), 5.16(s, 2H), 4.44(d, J=16.6Hz, 1H), 4.38(d, J=16.6Hz, 1H), 4.26(brt, J=9.6Hz, 1H), 3.15(m, 1H), 2.64(dd, J=14.0Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 1645, 1605 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 594 (MH^+)

<522> 실시예 33

<523> 2-[5-아미노-2-(4-아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<524> 표제 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 30에서 표제 화합물(196mg, 0.314mmol)을 아세트산(3mL)과 퍼클로르산(70%, 3방울)의 혼합 용액내 10% 팔라듐 탄소(100mg)의 존재하에 수소 분위기하에서 반응시켜 엷은-황색 분말상 결정으로서 표제 화합물 68mg(44%)을 제공하였다.

mp >210°C(분해)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.17(d, J=9.6Hz, 1H), 7.35-7.15(m, 6H), 7.15(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.94(d, J=8.5Hz, 2H), 6.46(d, J=8.5Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.92(s, 2H), 4.38(d, J=16.1Hz, 1H), 4.31(d, J=16.1Hz, 1H), 4.23(brt, J=9.7Hz, 1H), 3.14(dd, J=14.1, 2.0Hz, 1H), 2.65(dd, J=14.1, 11.2Hz, 1H)

IR(KBr) 3275, 1650, 1605, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 460 (MH^+)

<526> 실시예 34

<527> 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-디메틸아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<528> 메탄올(10mL)과 포르말린(2mL)내 실시예 32에서 표제 화합물(235mg, 0.396mmol)의 혼합 용액에 질소 분위기하에 10% 팔라듐 탄소(89mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 수소 분위기하에 1.5시간 교반하였다. 팔라듐 탄소를 여과에 의해 제거하고 메탄올로써 세척하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 75:25)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 135mg(55%)을 제공하였다. 클로로포름-헥산(50:50)에서 그의 재결정화로 무색 결정 56mg을 제공하였다.

mp 220-222°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.35(s, 1H), 7.43(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.40(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.35(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.17(m, 5H), 7.15(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.56(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.17(s, 2H), 4.47(d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.32(m, 2H), 3.16(dd, $J=14.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.98(s, 6H), 2.65(dd, $J=14.3, 11.5\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3390, 3280, 1715, 1650, 1605cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 622 (MH^+)

<530> 실시예 35

<531> 2-[5-아미노-2-(4-디메틸아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<532> 표제 화합물을 실시예 26과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 34에서 표제 화합물(53mg, 0.085mmol)을 디클로로메탄(3mL)내 아니솔(0.03mL, 0.3mmol)과 트리플루오로메탄술폰산(0.05mL, 0.6mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 36mg(87%)을 제공하였다.

mp 219-223°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.31(s, 1H), 7.27-7.17(m, 5H), 7.07(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.41(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.27(m, 2H), 3.15(dd, $J=14.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.95(s, 6H), 2.66(dd, $J=14.3, 11.4\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3280, 1635, 1605cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 488 (MH^+)

<534> 실시예 36

<535> 2-[5-메틸아미노-2-(4-디메틸아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<536> 메탄올(4mL)과 포름산(0.2mL)의 혼합 용액내 실시예 34에서 표제 화합물(90mg, 0.148mmol)에 질소 분위기하에 10% 팔라듐 탄소(31mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 16시간 교반하였다. 팔라듐 탄소를 여과에 의해 제거하고 메탄올로써 세척하였다. 여과액을 농축하고, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(50mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 97:3)에 의해 분리하고 정제시켜 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 46mg(62%)을 제공하였다. 클로로포름-헥산(50:50)에서 그의 재결정화로 옅은-황색 결정 23mg을 제공하였다.

mp 270-275 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.27-7.17(m, 5H), 7.07(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.00(s, 1H), 6.55(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.42(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.27(m, 2H), 3.15(dd, $J=14.3$, 2.2Hz, 1H), 2.95(s, 6H), 2.70(s, 3H), 2.65(dd, $J=14.3$, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3360, 1635, 1605 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 502 (MH^+)

<538>

실시예 37

<539>

2-[2-(4-아세틸아미노페닐)-5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<540>

THF(8mL)내 실시예 32에서 표제 화합물(310mg, 0.522mmol)의 용액에 소듐 카보네이트(220mg, 2.08mmol)을 첨가하고, 얼음으로 냉각한 후, 아세틸 클로라이드(0.07mL, 1mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 1시간 교반하고, 1N 염산(40mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로서 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(40mL)과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 추출물을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 95:5)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 330mg(99%)을 제공하였다.

mp 235-240 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.38(s, 1H), 7.59(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.35(m, 5H), 7.25-7.13(m, 7H), 5.19(s, 2H), 4.44(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 4.26(m, 1H), 3.14(dd, $J=14.0$, 2.2Hz, 1H), 2.60(dd, $J=14.0$, 11.7Hz, 1H), 2.14(s, 3H)

IR(KBr) 3250, 1720, 1650, 1595 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 636 (MH^+)

<542>

실시예 38

<543>

2-[5-아미노-2-(4-아세틸아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<544>

표제 화합물을 실시예 6과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 37에서 표제 화합물(107mg, 0.168mmol)을 포름산(0.25mL)과 메탄올(5mL)내 10% 팔라듐 탄소(38mg)로써 처리하여 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 39mg(46%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.55(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.31(s, 1H),
7.25-7.14(m, 7H), 4.38(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.28(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.23(dd,
 $J=11.5$, 2.2Hz, 1H), 3.13(dd, $J=13.9$, 2.2Hz, 1H), 2.61(dd, $J=13.9$, 11.5Hz,
1H), 2.11(s, 3H)

IR(KBr) 3280, 1650, 1595, 1530, 1505cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 502 (MH^+)

<547> 실시예 39

<548> 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-트리플루오로메탄술폰일아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<549> THF(10mL)내 실시예 32에서 표제 화합물(300mg, 0.505mmol)과 트리에틸아민(0.09mL, 0.6mmol)의 용액에 무수 트리플루오로메탄술폰일을 -78°C 에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78°C 에서 1.5시간 교반하고, 물을 첨가하였다. 상온에서 30분간 교반한 후, 반응 혼합물을 물(50mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 세척하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 75:25)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 312mg(85%)을 제공하였다. 클로로포름-헥산(50:50)에서 그의 재결정화로 무색 결정 223mg을 제공하였다.

mp $135-138^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.39(s, 1H), 7.45-7.33(m, 7H), 7.27(d,
 $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 5.19(s, 2H), 4.36(brs, 2H), 4.25(dd, $J=11.4$,
2.4Hz, 1H), 3.13(dd, $J=14.0$, 2.4Hz, 1H), 2.59(dd, $J=14.0$, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1725, 1650, 1515cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 726 (MH^+)

<551> 실시예 40

<552> 2-[5-아미노-2-(4-트리플루오로메탄술폰일아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<553> 표제 화합물을 실시예 26과 동일한 방식으로 합성하였다. 실시예 39에서 표제 화합물(100mg, 0.138mmol)를 디클로로메탄(8mL)내 아니솔(0.05mL, 0.5mmol)과 트리플루오로메탄술폰산(0.075mL, 0.85mmol)으로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 77mg(94%)을 제공하였다.

mp $188-191^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.36(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.32(s, 1H),
7.30(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 4.42-4.30(m, 2H), 4.26(dd, $J=11.5$,
2.4Hz, 1H), 3.14(dd, $J=13.9$, 2.4Hz, 1H), 2.59(dd, $J=13.9$, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3400, 3250, 3050, 1645, 1615, 1555cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 592(MH^+)

<555>

실시에 41

<556>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(4-이소프로폭시카르보닐아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<557>

표제 화합물을 실시예 37과 동일한 방식으로 합성하였다. 실시예 32에서 표제 화합물(300mg, 0.505mmol)을 THF(8mL)내 소듐 카보네이트(106mg, 1.00mmol)의 존재하에 이소프로필 클로로포름에이트(0.12mL, 1.1mmol)와 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 320mg(93%)을 제공하였다.

mp 219-221°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.38(s, 1H), 7.48(d, J=8.7Hz, 2H), 7.45-7.38(m, 4H), 7.35(t, J=7.0Hz, 1H), 7.23-7.13(m, 7H), 5.18(s, 2H), 4.95(sept, J=6.2Hz, 1H), 4.44(d, J=16.4Hz, 1H), 4.33(d, J=16.4Hz, 1H), 4.24(dd, J=11.4, 2.2Hz, 1H), 3.13(dd, J=13.9, 2.2Hz, 1H), 2.60(dd, J=13.9, 11.4Hz, 1H), 1.29(d, J=6.2Hz, 6H)

IR(KBr) 3250, 1720, 1690, 1655, 1605, 1500 cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 680 (MH $^+$)

<559>

실시에 42

<560>

2-[5-아미노-2-(4-이소프로폭시카르보닐아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<561>

표제 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 41에서 표제 화합물(88mg, 0.13mmol)을 수소 분위기하에 메탄올(5mL)내 10% 팔라듐 탄소(29mg)의 존재하에 반응시켜 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 52mg(73%)을 제공하였다.

mp 131-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.44(d, J=8.7Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.23-7.12(m, 7H), 4.94(sept, J=6.2Hz, 1H), 4.39(d, J=16.3Hz, 1H), 4.28(d, J=16.3Hz, 1H), 4.23(dd, J=11.3, 2.1Hz, 1H), 3.13(dd, J=14.0, 2.1Hz, 1H), 2.61(dd, J=14.0, 11.3Hz, 1H), 1.29(d, J=6.2Hz, 6H)

IR(KBr) 3380, 1690, 1660, 1610, 1510 cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 546 (MH $^+$)

<564>

실시에 43

<565>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<566>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]아세트산(참고예 16에서 표제 화합물, 3.74g, 7.08mmol)을 DMF(25mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.78g, 8.12mmol), WSCI 하이드로클로라이드(1.63g, 8.50mmol)와 HOBT(1.91g, 14.1mmol)로써 처리하여 진한 갈색 고체로서 목적 화합물 4.06g(83%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.94(t, J=2.1Hz, 1H), 8.71(d, J=2.1Hz, 2H), 8.49(s, 1H), 8.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t, J=7.1Hz, 2H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 7.14-7.05(m, 5H), 6.62(d, J=7.3Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.51(d, J=16.8Hz, 1H), 4.36(d, J=16.8Hz, 1H), 3.98(m, 1H), 3.85(m, 1H), 2.89(dd, J=14.1, 2.9Hz, 1H), 2.65(dd, J=14.1, 10.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3280, 3090, 1720, 1665, 1510 cm^{-1}

<569>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(3.22g, 4.80mmol)을 DMSO(20mL)와 톨루엔(20mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(4.60g, 24.0mmol)와 디클로로아세트산(0.80mL, 9.7mmol)로써 처리하여 옅은갈색 결정으로서 표제 화합물 2.70g(84%)을 제공하였다.

mp 154-157 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.97(t, J=2.0Hz, 1H), 8.63(d, J=2.0Hz, 2H), 8.45(s, 1H), 7.45(d, J=7.1Hz, 2H), 7.41(t, J=7.1Hz, 2H), 7.36(t, J=7.1Hz, 1H), 7.09-7.00(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.48(brs, 2H), 4.09(dd, J=11.7, 2.5Hz, 1H), 3.03(dd, J=13.7, 2.5Hz, 1H), 2.49(dd, J=13.7, 11.7Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 3070, 1725, 1655, 1540, 1515 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 687 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$)

<571>

실시에 44

<572>

2-[5-아미노-2-(3,5-디니트로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<573>

표제 화합물을 실시에 26과 동일한 방식으로 합성하였다. 실시에 43에서 표제 화합물(405mg, 0.606mmol)을 디클로로메탄(7mL)내 아니솔(0.21mL, 1.9mmol)과 트리플루오로메탄술폰산(0.29mL, 3.3mmol)로서 처리하여 황색 결정으로서 표제 화합물 305mg(94%)을 제공하였다.

mp 206-209 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.91(t, J=2.1Hz, 1H), 8.56(d, J=2.1Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 7.10-7.01(m, 5H), 4.45(brs, 2H), 4.10(dd, J=11.4, 2.6Hz, 1H), 3.03(dd, J=13.7, 2.6Hz, 1H), 2.50(dd, J=13.7, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3280, 3070, 1660, 1605, 1540 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 535 (MH^+)

<576>

실시에 45

<577>

2-[2-(3,5-디아미노페닐)-5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질

-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<578>

표제 화합물을 실시예 32와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 43에서 표제 화합물(887mg, 1.33mmol)을 THF(13mL)와 물(6mL)의 혼합 용액내 철 분말(890mg, 15.9mmol)과 1N 염산(0.7mL)로써 처리하여 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 788mg(97%)을 제공하였다.

mp 178-181°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.34(s, 1H), 7.45-7.38(m, 4H), 7.36(t, J=6.9Hz, 1H), 7.20(t, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.11(m, 3H), 6.00(t, J=2.0Hz, 1H), 5.82(d, J=2.0Hz, 2H), 5.18(s, 1H), 4.51(d, J=16.0Hz, 1H), 4.44(d, J=16.0Hz, 1H), 4.10(dd, J=11.4, 2.4Hz, 1H), 3.09(dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H), 2.66(dd, J=14.2, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3420, 3330, 1680, 1645, 1600, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 609 (MH $^+$)

<580>

실시예 46

<581>

2-[5-아미노-2-(3,5-디아미노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<582>

표제 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 실시예 45에서 표제 화합물(150mg, 0.246mmol)을 수소 분위기에서 메탄올(5mL)과 THF(3mL)의 혼합 용액내 10% 팔라듐 탄소(56mg)의 존재하에 반응시켜 엷은-갈색 결정으로서 표제 화합물 104mg(89%)을 제공하였다.

mp 127-130°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.26(s, 1H), 7.21(t, J=7.0Hz, 2H), 7.16-7.12(m, 3H), 5.93(t, J=2.0Hz, 1H), 5.77(d, J=2.0Hz, 2H), 4.45(d, J=15.9Hz, 1H), 4.39(d, J=15.9Hz, 1H), 4.05(m, 1H), 3.08(dd, J=14.0, 2.4Hz, 1H), 2.69(dd, J=14.0, 11.2Hz, 1H)

IR(KBr) 3320, 1650, 1600, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 475(MH $^+$)

<584>

실시예 47

<585>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<586>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 17에서 표제 화합물, 2.50g, 6.57mmol)을 DMF(25mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.51g, 6.89mmol), WSCI 히드로클로라이드(1.51g, 7.88mmol)와 HOBt(1.77g, 13.1mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 3.58g(94%)을 제공하였다.

mp 205-209°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.92(s, 1H), 8.70(dd, J=4.9, 1.6Hz, 1H), 8.64(d, J=2.1Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.35(d, J=8.7Hz, 1H), 7.76(m, 1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.42-7.37(m, 3H), 7.34(t, J=7.1Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 3H), 7.08(d, J=7.2Hz, 2H), 6.69(d, J=7.1Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.45(d, J=16.8Hz, 1H), 4.29(d, J=16.8Hz, 1H), 4.03(m, 1H), 3.88(sext, J=7.1Hz, 1H), 2.92(dd, J=14.2, 2.9Hz, 1H), 2.71(dd, J=14.0, 104.Hz, 1H)

IR(KBr) 3370, 3280, 3050, 1720, 1665, 1600, 1515 cm^{-1}

<588>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(2.76g, 4.75mmol)을 DMSO(20mL)와 톨루엔(20mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(4.55g, 23.7mmol)와 디클로로아세트산(0.80mL, 9.7mmol)로써 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 2.39g(87%)을 제공하였다.

mp 88-91°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.69(dd, J=4.9, 1.6Hz, 1H), 8.56(d, J=2.2Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.68(m, 1H), 7.46-7.33(m, 6H), 7.20-7.10(m, 5H), 5.19(s, 2H), 4.41(m, 2H), 4.20(dd, J=11.4, 2.5Hz, 1H), 3.10(dd, J=14.0, 2.5Hz, 1H), 2.57(dd, J=14.0, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 1720, 1655, 1595, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 580 (MH $^+$)

<591>

실시에 48

<592>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(3-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<593>

표제 화합물을 실시에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 47에서 표제 화합물(200mg, 0.345mmol)을 메탄올(6mL)과 THF(4mL)의 혼합 용액내 10% 팔라듐 탄소(144mg)의 존재하에 수소 분위기에서 반응시켜 무색 고체로서 표제 화합물 111mg(72%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.63(dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.50(d, J=1.8Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.32(dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 7.20-7.11(m, 5H), 4.35(AB-q, J=16.9Hz, 2H), 4.20(dd, J=11.3, 2.3Hz, 1H), 3.10(dd, J=14.0, 2.3Hz, 1H), 2.58(dd, J=14.0, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3410, 3270, 1690, 1650, 1605, 1535 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 446 (MH $^+$)

<595>

실시예 49

<596>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딜

<597>

]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<598>

(1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(4-피리미딘일)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 18에서 표제 화합물, 2.66g, 6.57mmol)을 DMF(25mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 10에서 표제 화합물, 1.51g, 6.89mmol), WSCI 히드로클로라이드(1.51g, 7.88mmol)와 HOBt(1.77g, 13.1mmol)로써 처리하여 엷은-황색 결정으로서 목적 화합물 3.59g(94%)을 제공하였다.

mp 213-217°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96(s, 1H), 8.62(d, J=5.9Hz, 2H), 8.45(s, 1H), 8.36(d, J=8.7Hz, 2H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.42-7.32(m, 5H), 7.23-7.16(m, 3H), 7.09(d, J=7.0Hz, 2H), 6.71(d, J=7.1Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.42(d, J=16.7Hz, 1H), 4.23(d, J=16.7Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.89(sext, J=7.1Hz, 1H), 2.94(dd, J=14.2, 2.8Hz, 1H), 2.71(dd, J=14.2, 10.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3380, 3270, 1725, 1660, 1595, 1515 cm^{-1}

<600>

(2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(2.79g, 4.80mmol)을 DMSO(20mL)와 톨루엔(20mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드로클로라이드(4.60g, 24.0mmol)와 디클로로아세트산(0.80mL, 9.7mmol)로써 처리하여 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 2.24g(81%)을 제공하였다.

mp 182-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.58(d, J=6.0Hz, 2H), 8.43(s, 1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.40(t, J=7.1Hz, 2H), 7.36(t, J=7.1Hz, 1H), 7.30(d, J=6.0Hz, 2H), 7.20-7.12(m, 5H), 5.19(s, 2H), 4.40(d, J=16.5Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 4.25(dd, J=11.5, 2.5Hz, 1H), 3.11(dd, J=14.0, 2.5Hz, 1H), 2.58(dd, J=14.0, 11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3380, 3290, 3030, 1725, 1660, 1595, 1515 cm^{-1} MS(CI, positive) m/z 580 (MH^+)

<603>

실시예 50

<604>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(4-피리딜)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<605>

표제 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 실시예 49에서 표제 화합물(250mg, 0.431mmol)을 수소 분위기하에 메탄올(6mL)과 THF(4mL)의 혼합용액내 10% 팔라듐 탄소(114mg)의 존재하에 처리하여 엷은-황색 고체로서 표제 화합물 161mg(84%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.52(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.32(s, 1H),
7.24(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.13(m, 5H), 4.38(d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 4.29(m, 1H),
4.25(dd, $J=11.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.11(dd, $J=14.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.59(dd, $J=14.1,$
11.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3420, 3360, 3050, 1650, 1615, 1595, 1540cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 446 (MH^+)

<607> 실시예 51

<608> 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<609> (1) 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아세트아미드를 실시예 1과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딜]아세트산(참고예 19에서 표제 화합물, 2.00g, 4.84mmol)을 DMF(20mL)내 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-4-페닐-2-부탄올(참고예 1에서 표제 화합물, 1.11g, 5.06mmol), WSCI 히드록로라이드(1.11g, 5.79mmol)와 HOBT(1.31g, 9.69mmol)로써 처리하여 옅은-황색 결정으로서 목적 화합물 2.66g(94%)을 제공하였다.

mp 228-230°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.87(s, 1H), 8.54(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.39(s, 1H), 7.77(dd, $J=5.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
7.36-7.19(m, 6H), 6.98(dd, $J=5.1, 3.8\text{Hz}$, 1H), 6.89(m, 1H), 6.76(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.18(s, 2H), 4.72(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 4.50(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 4.23(m, 1H),
3.95(m, 1H), 3.02(dd, $J=14.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.75(dd, $J=14.1, 11.0\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3380, 3260, 1705, 1660, 1595, 1525cm^{-1}

<611> (2) 상기에서 얻어진 히드록시 화합물(1.80g, 3.07mmol)을 DMSO(15mL)와 톨루엔(15mL)의 혼합 용액내 WSCI 히드록로라이드(2.94g, 15.3mmol)와 디클로로아세트산(0.50mL, 6.1mmol)로써 처리하여 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 1.47g(82%)을 제공하였다.

mp 108-111°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.36(s, 1H), 7.75(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.34(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.22(m, 5H), 6.97(dd, $J=5.1, 3.8\text{Hz}$, 1H), 6.77(brs, 1H), 5.18(s, 2H), 4.73(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.50(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.39(dd, $J=11.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.19(dd, $J=13.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.66(dd, $J=13.8, 11.8\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3280, 1720, 1640, 1595, 1530 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 585 (MH^+)

<613>

실시예 52

<614>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(2-티엔일)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<615>

표제 화합물을 실시예 26과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 51에서 표제 화합물(760mg, 1.30mmol)을 디클로로메탄(15mL)내 아니솔(0.45mL, 4.1mmol)과 트리플루오로메탄술폰산(0.70mL, 7.9mmol)로써 처리하여 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 415mg(71%)을 제공하였다.

mp 198-201°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.60(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.22(m, 6H), 6.91(dd, $J=5.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.64(brs, 1H), 4.68(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.43(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.37(dd, $J=11.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.18(dd, $J=13.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.65(dd, $J=13.9, 11.6\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3400, 3250, 1640, 1605, 1530 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 481 (MH^+)

<618>

실시예 53

<619>

2-[5-[4-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<620>

(1) 2-(5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 참고예 8의 중간체인 N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]-2-클로로아세트아미드의 합성과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 1-(1)의 목적 화합물(3.50g, 6.03mmol)을 디클로로메탄(60mL)내 2,6-루티딘(1.05mL, 9.04mmol)과 tert-부틸디메틸실릴 트리플레이트(2.92mL, 12.7mmol)로써 처리하여 약간 적색의 분말로서 목적 화합물 3.94g(94%)을 제공하였다.

mp 131.0–139.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.84(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.27(d, J=7.5Hz, 1H), 7.52–7.11(m, 15H), 5.19(s, 2H), 4.39(d, J=2.2Hz, 2H), 4.25–4.21(m, 1H), 4.21–4.00(m, 1H), 2.96–2.92(m, 1H), 2.74–2.69(m, 1H), 0.89(s, 9H), 0.08(s, 6H)

IR(KBr) 3330, 3190, 3050, 3000, 2950, 2920, 2880, 2850, 1730, 1720, 715, 1695, 1680, 1665, 1650, 1640, 1635, 1605, 1560, 1540, 1535, 1520 cm^{-1}

<623>

(2) 2-(5-아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(3.50g, 5.04mmol)을 에탄올(50mL)과 THF(15mL)의 혼합 용액내 10% 팔라듐 탄소(350mg)의 존재하에 수소 분위기에서 처리하여 옅은-황색 고체로서 목적 화합물 2.22g(79%)을 제공하였다.

mp 142–153°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.21(d, J=7.5Hz, 1H), 7.46–7.12(m, 11H), 5.11(s, 2H), 4.26–4.21(m, 1H), 4.13–4.08(m, 1H), 2.94(dd, J=14.8, 2.4Hz, 2H), 2.71(dd, J=14.8, 11.1Hz, 2H), 0.89(s, 9H), 0.10(s, 3H), 0.09(s, 3H)

IR(KBr) 3420, 3290, 3050, 3020, 2950, 2920, 2890, 2850, 1720, 1700, 1680, 1675, 1665, 1660, 1640, 1605, 1575, 1540, 1535, 1520, 1505 cm^{-1}

<625>

(3) 소듐 히드ريد(오일로 60%, 1.60g, 40.0mmol)와 알릴 알코올(100mL)로부터 제조된 알콕시드 용액에 병행하여 메틸 4-히드록시메틸벤조에이트(3.32g, 20.0mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 6시간 교반하고, 1N 염산으로써 pH 3으로 조절한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트(150mL)를 첨가하고, 혼합물을 1N 염산, 소듐 히드로겐카보네이트 포화 수용액 및 포화 염수으로써 연속적으로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 5:2)에 의해 분리하고 정제시켜 옅은-황색 오일로서 알릴 4-히드록시메틸벤조에이트 3.59g(93%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.05(d, J=8.0Hz, 2H), 7.43(d, J=8.0Hz, 2H), 6.11–5.97(m, 1H), 5.45–5.37(m, 1H), 5.31–5.27(m, 1H), 4.83–4.80(m, 2H), 4.76(d, J=4.7Hz, 2H)

IR(neat) 3400, 3080, 2920, 2870, 1930, 1715, 1705, 1700, 1690, 1645, 1635, 1610, 1575, 1505 cm^{-1}

<627>

(4) 디클로로메탄(10mL)내 단계 (2)에서 목적 화합물(500mg, 2.07mmol)의 용액에 병행하여 트리 에틸아민(2.30mL, 0.892mmol)과 트리포스겐(150mg, 0.505mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분간 교반하고, 알릴 4-히드록시메틸벤조에이트(1.04g, 6.28mmol)을 병행하여 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(120mL)를 첨가한 다음 혼합물을 암모늄 클로라이드 포화수용액과 포화 염수으로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. THF(5mL)내 잔류물의 용액에 THF내 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(1.0M, 1.07mL, 1.07mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 2일간 교반하였다. 에틸 아세테이트(150mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 물과 포화 염수으로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼

럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 9:1)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체를 제공하고, 이것을 에틸 아세테이트-헥산(1:20)에서 재결정화하여 무색 결정으로서 2-[5-[4-(알릴옥시카르보닐)-벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-2-히드록시-3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드 453mg(76%)를 제공하였다.

mp 126.0-135.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.34(d, J=8.6Hz, 0.8H), 8.27(d, J=9.2Hz, 0.2H), 8.01(d, J=8.3Hz, 2H), 7.60(d, J=8.3Hz, 2H), 7.55-7.09(m, 10H), 6.79(d, J=6.6Hz, 0.2H), 6.72(d, J=7.0Hz, 0.8H), 6.12-5.99(m, 1H), 5.45-5.42, 5.39-5.36(m, 1H), 5.22-5.03(m, 1H), 5.28(s, 2H), 4.83-4.78(m, 2H), 4.42(d, J=16.5Hz, 1H), 4.26(d, J=16.5Hz, 1H), 4.09-4.02(m, 1H), 3.94-3.87(m, 1H), 2.92(dd, J=14.2, 2.8Hz, 0.8H), 2.82(dd, J=13.9, 7.2Hz, 0.2H), 2.74(dd, J=14.2, 10.2Hz, 0.8H), 2.65(dd, J=13.9, 7.9Hz, 0.2H)

IR(KBr) 3280, 3050, 3020, 2920, 1735, 1715, 1700, 1695, 1660, 1650,

1645, 1635, 1605, 1560, 1545, 1525, 1520, 1515, 1505 cm^{-1}

<629>

(5) 디클로로메탄(25mL)내 단계 (4)에서 목적 화합물(400mg, 0.602mmol)의 용액에 Dess-Martin 퍼요디난(510mg, 1.20mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 밤새 교반한 다음 에테르(20mL)로써 희석하였다. 소듐 티모술페이트(25g/100mL)를 함유한 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액(20mL)을 첨가하고 혼합물을 상온에서 2시간 교반하였다. 유기층을 분리하고, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 4:1)에 의해 분리하고 정제시켜 엷은-갈색 오일로서 2-[5-[4-(알릴옥시카르보닐)-벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드 287mg(72%)를 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.40(s, 1H), 8.02(d, J=8.2Hz, 2H), 7.59(d, J=8.2Hz, 2H), 7.53(t, J=7.4Hz, 1H), 7.39(t, J=7.9Hz, 2H), 7.30(d, J=7.3Hz, 2H), 7.22-7.14(m, 5H), 6.11-6.00(m, 1H), 5.45-5.35(m, 1H), 5.33-5.28(m, 1H), 5.28(s, 2H), 4.83-4.81(m, 2H), 4.40(d, J=16.4Hz, 1H), 4.35(d, J=16.4Hz, 1H), 4.27(dd, J=11.3, 2.2Hz, 1H), 3.14(dd, J=13.9, 2.2Hz, 1H), 2.66(dd, J=13.9, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3320, 3290, 3050, 2920, 1715, 1705, 1695, 1665, 1660, 1650,

1635, 1625, 1620, 1615, 1600, 1570, 1565, 1560, 1540, 1520, 1510 cm^{-1}

<631>

(6) 디클로로메탄(10mL)내 단계 (5)에서 목적 화합물(200mg, 0.302mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(31.7mg, 0.121mmol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(69.8mg, 0.0604mmol)을 첨가하였다. 얼음조에서 냉각한 후, 피롤리딘(26.6 μL , 0.320mmol)을 첨가하고 혼합물을 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로써 희석한 다음, 15% 소듐 히드로겐카보네이트 수용액으로써 추출하였다. 수성층을 1N 염산으로써 pH 2로 조절하고 디클로로메탄으로써 추출하였다. 추출물을 무수 마그네슘 술페이트

에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-메탄올, 19:1-9:1-4:1)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 오일을 제공하였다. 오일을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 물로써 세척하고 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 2mL로 농축하고 이어서 헥산(20mL)을 첨가하면 결정을 제공하고, 무색 분말로서 표제 화합물 62.6mg(33%)을 얻었다.

mp 202.0-207.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.41(s, 1H), 7.97(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.57(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.53(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.38(t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.14(m, 5H), 5.27(s, 2H), 4.40(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.26(dd, $J=11.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.14(dd, $J=14.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.66(dd, $J=14.2, 11.3\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3350, 3250, 3050, 3000, 2900, 2780, 2600, 2450, 2300, 1730, 1715, 1705, 1695, 1685, 1650, 1645, 1630, 1570, 1560, 1540, 1520, 1510, 1505 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 641 (히드레이트, MH^+), 623 (MH^+)

<633>

실시에 54

<634>

2-[5-[3-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<635>

(1) 디메틸 *m*-프탈레이트(40.0g, 0.206mol)과 1,1-디메틸히드라진(78.3mL, 1.03mol)의 혼합물을 상온에서 17시간 교반한 다음 21시간 동안 가열하면서 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄으로써 세척하여 분말을 제공하고, 여기에 물(300mL)과 1N 염산(300mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 감압하에 건조시키고, 클로로포름-메탄올(9:1)에서 재결정화하여 무색 결정으로서 3-메톡시카르보닐벤조산 9.05g(24%)을 제공하였다.

mp 178.0-183.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 8.78(t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.30(td, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.97(s, 3H)

IR(KBr) 3450, 3090, 3000, 2950, 2800, 2650, 2550, 2320, 1725, 1605,

1580 cm^{-1}

<637>

(2) THF(100mL)내 3-메톡시카르보닐벤조산(4.00g, 27.8mmol)의 현탁액에 빙냉하에 보란-디메틸술폰 파이드 착체(10M, 4.44mL, 44.4mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 17시간 교반하였다. 물(50mL)을 첨가하고 용매를 감압하에 50mL로 증류시켰다. 얻어진 현탁액을 에틸 아세테이트로써 추출하고, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 연속적으로 세척하고, 유기층을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 농축하여 무색 오일 3.50g(95%)을 제공하였다. 오일을 빙냉하에 소듐 히드라이드(오일로 60%, 1.68g, 42.1mmol)와 알릴 알코올(100mL)로부터 제조된 알콕시드 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 17시간 교반하고, 1N 염산으로써 pH 3으로 조절하고, 감압하에 농축하였다. 에틸 아세테이트(200mL)를 잔류물에 첨가하고 혼합물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 연속적으로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 농축하고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 5:2)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 오일로서 알릴 3-히드록시메틸벤조에이트 2.89g(71%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.06(s, 1H), 7.99(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.45(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.09–6.00(m, 1H), 5.45–5.37(m, 1H), 5.32–5.27(m, 1H), 4.85–4.81(m, 2H), 4.76(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H)

IR(neat) 3400, 3080, 3000, 2930, 2880, 1715, 1705, 1695, 1680, 1665,

1660, 1645, 1635, 1610, 1585, 1575cm^{-1}

<639>

(3) 2-[5-[3-(알릴옥시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-2-히드록시-3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 53-(2)에서 목적 화합물(500mg, 2.07mmol)을 디클로로메탄(10mL)내 트리에틸아민(2.30mL, 0.892mmol), 트리포스겐(150mg, 0.505mmol)과 알릴 3-히드록시메틸벤조에이트(1.04g, 6.28mmol)와 반응시켜 오일을 제공하였다. 얻어진 오일을 THF내 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(1.0M, 1.07mL, 1.07mmol)으로 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 465mg(78%)을 얻었다.

mp 192.0–195.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.02(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.34(d, $J=8.6\text{Hz}$, 0.8H), 8.27(d, $J=9.1\text{Hz}$, 0.2H), 8.06(s, 1H), 7.91(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.58–7.28(m, 10H), 6.79(d, $J=6.6\text{Hz}$, 0.2H), 6.72(d, $J=7.0\text{Hz}$, 0.2H), 6.13–5.99(m, 1H), 5.45–5.37(m, 1H), 5.31–5.23(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.84–4.81(m, 2H), 4.42(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.25(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.11–4.01(m, 1H), 3.94–3.86(m, 1H), 2.92(dd, $J=14.2$, 2.8Hz, 0.8H), 2.82(dd, $J=13.9$, 7.2Hz, 0.2H), 2.74(dd, $J=14.2$, 10.2Hz, 0.8H), 2.65(dd, $J=13.9$, 7.9Hz, 0.2H)

IR(KBr) 3420, 3370, 3320, 3250, 3080, 3050, 3005, 2920, 1730, 1720,

1705, 1690, 1675, 1660–1645, 1640, 1635, 1620, 1600, 1595, 1585, 1575, 1560,

1540, $1520\text{--}1505\text{cm}^{-1}$

<642>

(4)

2-[5-(3-알릴옥시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (3)에서 목적 화합물(400mg, 0.602mmol)을 디클로로메탄(25mL)내 Dess-Martin 퍼요디난(510mg, 1.20mmol)으로 처리하여 엷은-갈색 오일로서 목적 화합물 329mg(82%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.40(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.99-7.96(m, 1H), 7.75-7.7(m, 1H), 7.59(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.38(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.29(m, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 6.17-6.10(m, 1H), 5.43-5.38(m, 1H), 5.32-5.28(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.84-4.81(m, 2H), 4.40(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.26(dd, $J=11.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.13(dd, $J=14.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.66(dd, $J=14.2, 11.5\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3280, 3050, 3010, 2920, 1720-1695, 1670, 1660, 1650~1640, 1630, 1615, 1600, 1565, 1560, 1540, 1525, 1505 cm^{-1}

<644> (5) 2-[5-[3-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드

<645> 로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (4)에서 목적 화합물(200mg, 0.302mmol)을 디클로로메탄(10mL)내 트리페닐포스핀(31.7mg, 0.121mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(69.8mg, 0.0604mmol)과 피롤리딘(26.6 μL , 0.320mmol)과 반응시켜 무색 분말로서 표제 화합물 64.2mg(34%)을 제공하였다.

mp 213.0-215.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.40(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.93(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.56(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.38(t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 5.26(s, 2H), 4.39(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.25(dd, $J=11.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.13(dd, $J=13.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 2.60(dd, $J=13.4, 11.3\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3380, 3250, 3050, 2900, 1735, 1720, 1705, 1690, 1650, 1640, 1635, 1620, 1605, 1565, 1560, 1535, 1520, 1515, 1505 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 641 (히드레이트, MH^+), 623 (MH^+)

<647> 실시예 55

<648> 2-(5-이소프로필옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<649> THF(10mL)내 실시예 2의 표제 화합물(200mg, 0.452mmol) 용액에 소듐 카보네이트(128mg, 1.21mmol)와 이소프로필 클로로카보네이트(68.8 μL , 0.605mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 17시간 교반하였다. 에틸 아세테이트 (70mL)를 첨가하고 혼합물을 양모늄 클로라이드 포화수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 19:1)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 167mg(66%)을 제공하였다.

mp 170.0-172.0°C (분해)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.38(s, 1H), 7.53(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.38(t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.13(m, 5H), 4.89(m, 1H), 4.39(d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 4.33(d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 4.25(dd, $J=11.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.13(dd, $J=14.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.60(dd, $J=14.1, 11.3\text{Hz}$, 1H), 1.26(d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H)

IR(KBr) 3420, 3370, 3260, 3050, 3010, 2980, 2920, 2880, 1720~1700, 1695, 1685, 1680, 1675, 1670, 1660, 1655~1640, 1635, 1620, 1600, 1575, 1565, 1560, 1545, 1530, 1520, 1505cm^{-1}

<651> 실시예 56

<652> 2-(5-메톡시옥살릴아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<653> 표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(600mg, 1.36mmol)을 THF(30mL)내 소듐 카보네이트(400mg, 3.77mmol)와 메틸옥살릴 클로라이드($167\mu\text{L}$, 1.76mmol)와 반응시켜 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 467mg(65%)을 제공하였다.

mp 210.1-211.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.66(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.19(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.52(m, 1H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.21-7.14(m, 5H), 7.13(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.41(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.33(d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 4.26(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.13(dd, $J=14.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.60(dd, $J=14.2, 11.4\text{Hz}$, 1H)

IR(KBr) 3450, 3300, 3050, 2950, 2850, 1760, 1735, 1715, 1705, 1695, 1690, 1675, 1670, 1650, 1620, 1600, 1560, 1545, 1520, 1505cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 531 (MH^+)

<655> 실시예 57

<656> 2-(5-메톡시말론일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<657> 표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(600mg, 1.36mmol)을 THF(30mL)내 소듐 카보네이트(400mg, 3.77mmol)와 메틸말론일 클로라이드($189\mu\text{L}$, 1.76mmol)와 반응시켜 엷은-황색 결정으로서 표제 화합물 293mg(40%)을 제공하였다.

mp 76.5-77.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.84(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.15(d, J=9.8Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.35(t, J=7.5Hz, 2H), 7.30(d, J=7.2Hz, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 7.12(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.43(d, J=16.2Hz, 1H), 4.32-4.23(m, 2H), 3.70(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.13(dd, J=14.2, 2.3Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.2, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3280, 3050, 3020, 2950, 1730, 1720, 1700, 1680, 1670, 1650, 1615, 1605, 1580, 1560, 1545, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 545 (MH^+)

<660> 실시예 58

<661> 2-(5-메톡시숙신일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<662> 표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예2의 표제 화합물(600mg, 1.36mmol)을 THF(30mL)내 소듐 카보네이트(400mg, 3.77mmol)와 메틸숙신일 클로라이드(217 μ L, 1.76mmol)과 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 576mg(76%)을 제공하였다.

mp 78.5-79.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.52(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.15(d, J=9.7Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.34(t, J=7.8Hz, 2H), 7.29(d, J=7.3Hz, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 7.12(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.42(d, J=16.1Hz, 1H), 4.31-4.24(m, 2H), 3.59(s, 3H), 3.14-3.11(m, 1H), 2.77(t, J=5.6Hz, 2H), 2.62-2.56(m, 3H)

IR(KBr) 3300, 3050, 3020, 2950, 1730, 1720, 1700, 1690, 1650, 1605, 1560, 1550, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 559 (MH^+), 527

<664> 실시예 59

<665> 2-(5-메톡시글루타릴아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<666> 표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(900mg, 2.03mmol)을 소듐 카보네이트(600mg, 5.66mmol)와 메틸글루타릴 클로라이드(364 μ L, 2.63mmol)과 반응시켜 무색 고체로서 표제 화합물 762mg(66%)을 제공하였다.

mp 74.5-75.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.39(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.14(d, J=9.7Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.30(m, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 7.11(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.41(d, J=16.6Hz, 1H), 4.33(d, J=16.6Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.13(dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.2, 11.3Hz, 1H), 2.52-2.49(m, 2H), 2.35(t, J=6.0Hz, 2H), 1.81(m, 2H)

IR(KBr) 3290, 3050, 3010, 2930, 1720, 1650, 1600, 1560, 1540, 1535, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 573 (MH^+)

<668> 실시예 60

<669> 2-(5-히드록시옥살릴아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<670> THF(20mL)내 실시예 56에서 표제 화합물(350mg, 0.660mmol)의 용액에 0.1N 수산화나트륨 수용액(6.60mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 2시간 교반하였다. 1N 염산(0.726mL)을 첨가하고 혼합물을 감압하에 농축하였다. 얻어진 현탁액을 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 포화 염수로써 세척하고 유기층을 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트-헥산(1:5)에서 재결정화로 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 313mg(92%)을 제공하였다.

mp 193.0-195.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.54(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.19(d, J=9.8Hz, 1H), 7.52(m, 1H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.20-7.14(m, 5H), 7.13(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.40(d, J=16.4Hz, 1H), 4.34(d, J=16.4Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.13(dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.2, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3400, 3350, 3300, 3050, 3020, 2920, 1730, 1720, 1650, 1620, 1605, 1575, 1560, 1550, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 517 (MH^+), 499, 473

<672> 실시예 61

<673> 2-(5-히드록시말론일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<674> 표제 화합물을 실시예 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 57의 표제 화합물(280mg, 0.514mmol)을 THF(15mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액(5.14mL)과 반응시켜 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 251mg(92%)을 제공하였다.

mp 126.0-128.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13-12(bs, 1H), 9.81(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.15(d, J=9.8Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.35(t, J=8.0Hz, 2H), 7.31(d, J=7.1Hz, 2H), 7.20-7.14(m, 5H), 7.11(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.42(d, J=16.2Hz, 1H), 4.31(d, J=16.2Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.57(s, 1H), 3.13(dd, J=14.3, 2.3Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.3, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 3050, 3020, 2950, 2920, 1720, 1705, 1700, 1695, 1685,

1670, 1665, 1650, 1635, 1615, 1600, 1580, 1560, 1545, 1520, 1505 cm^{-1}

<677> 실시예 62

<678> 2-(5-히드록시숙신일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<679> 표제 화합물을 실시예 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 58의 표제 화합물(360mg, 0.645mmol)을 THF(15mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액(6.45mL)로서 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 311mg(88%)을 제공하였다.

mp 100.0-101.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13-11.5(bs, 1H), 9.46(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.14(d, J=9.7Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.35(t, J=8.0Hz, 2H), 7.29(d, J=7.1Hz, 2H), 7.21-7.14(m, 5H), 7.13(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.42(d, J=16.0Hz, 1H), 4.30(d, J=16.0Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.13(dd, J=14.1, 2.2Hz, 1H), 2.71(t, J=7.2Hz, 2H), 2.60(dd, J=14.1, 11.4Hz, 1H), 2.51-2.48(m, 2H)

IR(KBr) 3250, 3050, 2920, 1730, 1720, 1700, 1690, 1680, 1670, 1660, 1645, 1600, 1560, 1540, 1535, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 545 (MH^+), 527

<682> 실시예 63

<683> 2-(5-벤조일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<684> 표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(300mg, 0.678mmol)을 THF(15mL)내 소듐 카보네이트(200mg, 1.89mmol)과 벤조일 클로라이드(106 μL , 0.908mmol)와 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 271mg(73%)을 제공하였다.

mp 225.0–227.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.42(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.21(d, J=9.7Hz, 1H), 7.96(m, 2H), 7.67–7.49(m, 4H), 7.38–7.36(m, 4H), 7.23–7.18(m, 5H), 7.16(s, 1H), 7.14(s, 1H), 4.44(d, J=16.6Hz, 1H), 4.35(d, J=16.6Hz, 1H), 4.27(m, 1H), 3.14(dd, J=14.1, 2.1Hz, 1H), 2.61(dd, J=14.1, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3380, 3300, 3050, 3020, 2950, 2920, 1740, 1700, 1680, 1650, 1630, 1595, 1580, 1560, 1550, 1540, 1525, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 549 (MH^+)

<686>

실시예 64

<687>

2-(6-옥소-2-페닐-5-페닐아세틸아미노-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<688>

표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(300mg, 0.678mmol)을 THF(30mL)내 소듐 카보네이트(200mg, 1.8mmol)와 페닐아세틸 클로라이드(120 μL , 0.908mmol)와 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 188mg(50%)을 제공하였다.

mp 210.0–211.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.56(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.18(d, J=9.5Hz, 1H), 7.53–7.12(m, 17H), 4.41(d, J=16.5Hz, 1H), 4.32(d, J=16.5Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.13(dd, J=14.2, 2.2Hz, 1H), 2.60(dd, J=14.2, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3450, 3350, 3280, 3050, 3020, 2950, 2920, 1760, 1700, 1685, 1675, 1650, 1600, 1560, 1550, 1535, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 563 (MH^+)

<690>

실시예 65

<691>

2-(5-신나모일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<692>

표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(300mg, 0.678mmol)을 THF(30mL)내 소듐 카보네이트(200mg, 1.89mmol)와 신나모일 클로라이드(151mg, 0.908mmol)로써 처리하여 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 176mg(45%)을 제공하였다.

mp 238.0-240.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.66(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.18(d, J=9.8Hz, 1H), 7.65(m, 2H), 7.59(d, J=15.7Hz, 1H), 7.52(m, 1H), 7.48-7.40(m, 3H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.23-7.15(m, 5H), 4.47(d, J=16.3Hz, 1H), 4.34(d, J=16.3Hz, 1H), 4.29(m, 1H), 3.15(dd, J=14.1, 2.2Hz, 1H), 2.62(dd, J=14.1, 11.5Hz, 1H),

IR(KBr) 3300, 3050, 3020, 1760, 1720, 1705, 1700, 1680, 1675, 1670, 1655, 1645, 1620, 1600, 1575, 1560, 1540, 1520, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 575 (MH^+)

<695>

실시에 66

<696>

2-(5-벤젠술폰일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<697>

THF(30mL)내 실시에 2의 표제 화합물(400mg, 0.900mmol)의 용액에 빙냉하에 피리딘(362 μL , 4.50mmol)과 벤젠술폰일 클로라이드(138 μL , 1.08mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 7시간 교반하였다. 벤젠술폰일 클로라이드(69.0 μL , 0.540mmol)를 첨가하고 얻어진 혼합물을 상온에서 17시간 교반하였다. 벤젠술폰일 클로라이드(69.0 μL , 0.540mmol)을 추가로 첨가하고, 혼합물을 상온에서 8시간 교반하였다. 에틸 아세테이트(70mL)를 첨가하고 혼합물을 포타슘 디히드로겐포스페이트 포화수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 용매를 농축하고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 4:3)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 오일을 제공하고, 이것을 에틸 아세테이트-헥산(1:20)에서 결정화하여 무색 분말로서 표제 화합물 396mg(75%)을 얻었다.

mp 92.0-94.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.05(s, 1H), 8.13(d, J=9.7Hz, 1H), 7.94-7.90(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.68-7.54(m, 3H), 7.51-7.46(m, 1H), 7.42-7.23(m, 4H), 7.20-7.12(m, 5H), 7.11(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.35-4.19(m, 3H), 3.12(dd, J=14.0, 2.2Hz, 1H), 2.57(dd, J=14.0, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 3200, 3050, 1760, 1720, 1700, 1680, 1675, 1670, 1650, 1630, 1620, 1600, 1595, 1585, 1560, 1540, 1530, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 585 (MH^+)

<699>

실시에 67

<700>

2-[6-옥소-2-페닐-5-(p-톨루엔술폰일)아미노-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<701>

표제 화합물을 실시에 66과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 2의 표제 화합물(400mg, 0.900mmol)을 THF(30mL)내 피리딘(362 μL , 4.50mmol)과 p-톨루엔술폰일 클로라이드(412mg, 2.16mmol)와 반응시켜 무색 분말로서 표제 화합물 399mg(74%)을 제공하였다.

mp 91.0-93.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.94(s, 1H), 8.13(d, J=9.7Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.81(d, J=8.2Hz, 2H), 7.48(m, 1H), 7.37(d, J=8.2Hz, 2H), 7.32(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.17-7.12(m, 5H), 7.11(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.35-4.18(m, 3H), 3.11(dd, J=13.9, 1.6Hz, 1H), 2.58(dd, J=13.9, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3500, 3300, 3200, 3050, 3020, 2950, 2920, 1760, 1720, 1700, 1685, 1650, 1635, 1625, 1605, 1595, 1580, 1560, 1545, 1535, 1520, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 599 (MH^+)

<704>

실시예 68

<705>

2-(5-메탄술폰일아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<706>

표제 화합물을 실시예 66과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(400mg, 0.900mmol)을 THF(30mL)내 피리딘(362 μL , 4.50mmol)과 메탄술폰일 클로라이드(140 μL , 1.80mmol)과 반응시켜 무색 분말로서 표제 화합물 307mg(65%)을 제공하였다.

mp 93.0-96.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.27(s, 1H), 8.19(d, J=9.8Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.54(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.24-7.15(m, 5H), 7.13(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.37(s, 2H), 4.28(m, 1H), 3.14(dd, J=14.2, 2.0Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 2.61(dd, J=14.2, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3300, 3200, 3050, 3020, 2920, 1760, 1720, 1700, 1680, 1655, 1635, 1620, 1600, 1560, 1545, 1530, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 523 (MH^+), 306

<708>

실시예 69

<709>

2-[5-[4-(카르복시)페닐술폰일]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<710>

THF(30mL)내 실시예 2에서 표제 화합물(400mg, 0.900mmol)의 용액에 빙냉하에 피리딘(362 μL , 4.50mmol)과 4-(클로로술폰일)벤조산(298mg, 1.35mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 16시간 교반하였다. 포타슘 디히드로겐포스페이트 포화수용액(20mL)과 에틸 아세티이트(30mL)를 첨가하였다. 수성층을 분리하고 에틸 아세티이트로서 추출하였다. 유기층을 모으고, 포화 염수로써 세척한 다음 무수 마그네슘 술포이드에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 역상(OOS) 칼럼 크로마토그래피(메탄올-물, 55:45)에 넣었다. 용출액을 감압하에 100mL로 농축한 다음, 냉동건조시켜 무색 오일을 제공하고, 이것을 역상(OOS) 고성능 액체 크로마토그래피(아세토니트릴-물, 50:50-80:20)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 분말로서 표제 화합물 43mg(7.6%)과 무색 분말로서 2-[5-[4-(메톡시카르보닐)페닐술폰일]아미노]-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드 57mg(9.9%)을 얻었다.

<711>

· 표제 화합물

mp 127.0-130.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 14-12.5(bs, 1H), 10.22(s, 1H), 8.09(m, 3H), 8.01(d, J=6.8Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.33(t, J=7.5Hz, 2H), 7.29(m, 2H), 7.15-7.10(m, 7H), 4.31-4.19(m, 3H), 3.10(dd, J=14.1, 2.3Hz, 1H), 2.57(dd, J=14.1, 11.1Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 3320, 3180, 3030, 2600, 2450, 2300, 1730, 1710, 1700, 1695, 1690, 1680, 1675, 1650, 1640, 1630, 1620, 1600, 1570, 1560, 1540, 1525, 1515, 1500 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 647 (MH^+)

<714>

· 2-[5-[4-메톡시카르보닐]페닐술폰일]아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드

mp 195.0-210.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.24(s, 1H), 8.10(m, 3H), 8.01(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.50(m, 1H), 7.34(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.16-7.06(m, 7H), 4.29(d, J=16.4Hz, 1H), 4.20(d, J=16.4Hz, 1H), 4.19(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.10(dd, J=14.2, 2.3Hz, 1H), 2.57(dd, J=14.2, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3280, 3200, 3050, 2950, 1715, 1680, 1670, 1660, 1650, 1640, 1630, 1620, 1600, 1580, 1560, 1540, 1530, 1520, 1515, 1500 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 661 (MH^+)

<716>

실시에 70

<717>

2-[3-[4-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<718>

(1) 2-(3-아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리미딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 실시에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 13-(1)의 목적 화합물(10.6g, 15.3mmol)을 THF(70mL)내 10% 팔라듐 탄소(2.00g)의 존재하에 수소 분위기에서 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물 6.97g(81%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.12(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.31(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.18(m, 5H), 7.15(d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.50(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.94(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.13(s, 2H), 4.36-4.20(m, 3H), 4.08(m, 1H), 2.92(dd, $J=14.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.72(dd, $J=14.9, 11.1\text{Hz}$, 1H), 0.90(s, 9H), 0.10(s, 3H), 0.09(s, 3H)

IR(KBr) 3380, 3040, 2900, 2830, 1680, 1635, 1590, 1530 cm^{-1}

<720>

(2) 2-[3-[4-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(500mg, 0.893mmol)을 디클로로메탄(10mL)내 트리에틸아민(1.00mL < 7.20mmol), 트리포스겐(150mg, 0.505mmol)과 메틸 4-히드록시메틸벤조에이트(450mg, 2.71mmol)와 반응시켜 엷은-황색 결정으로서 목적 화합물 548mg(81%)을 제공하였다.

mp 79-80°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.59(s, 1H), 8.19(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.59(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.46(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.37(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.18(m, 5H), 7.14(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.18(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.28(s, 2H), 4.36(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 4.33(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 4.22(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.92(dd, $J=14.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.70(dd, $J=14.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 0.90(s, 9H), 0.08(s, 6H)

IR(KBr) 3450, 3350, 3280, 3050, 3000, 2950, 2930, 2880, 2840, 1735,

1720, 1680, 1650, 1645, 1640, 1625, 1560, 1540, 1520, 1510 cm^{-1}

<723>

(3) 2-[3-[4-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-2-히드록시-3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)에서 목적 화합물(450mg, 0.598mmol)을 THF(5mL)내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액(1.0M, 0.718mL, 0.718mmol)으로 처리하여 엷은-황색 결정으로서 목적 화합물 340mg(89%)을 제공하였다.

mp 217.0-218.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.60(s, 1H), 8.23(d, J=8.6Hz, 1H), 7.98(d, J=8.4Hz, 2H), 7.89(d, J=7.7Hz, 1H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 7.46(d, J=7.8Hz, 1H), 7.37(t, J=7.8Hz, 2H), 7.28(d, J=7.8Hz, 2H), 7.24-7.17(m, 3H), 7.11(dd, J=1.9, 7.9Hz, 2H), 6.69(d, J=7.0Hz, 1H), 6.17(d, J=7.7Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.39(d, J=16.2Hz, 1H), 4.22(d, J=16.2Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.91(dd, J=14.2, 2.9Hz, 1H), 2.76(dd, J=14.9, 10.2Hz, 1H)

IR(KBr) 3780, 3450, 3380, 3270, 3000, 3020, 2940, 1735, 1725, 1705, 1700, 1695, 1660, 1645, 1640, 1605, 1595, 1560, 1535, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 638 (MH^+), 472, 253

<725>

(4) DMSO(3mL)와 톨루엔(3mL)내 단계 (3)의 목적 화합물(300mg, 0.470mmol)의 혼합 용액에 WSCI 히드로클로라이드(451mg, 2.35mmol)와 디클로로아세트산(19.4 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 5시간 교반하였다. 에틸 아세테이트(100mL)를 첨가하고 혼합물을 1N 염산, 소듐 히드록시드 용액으로 포화수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트, 4:1)에 의해 분리하고 정제시켜 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 176mg(59%)을 제공하였다.

mp 186.0-189.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.55(s, 1H), 8.08(d, J=9.6Hz, 1H), 7.98(d, J=8.5Hz, 2H), 7.87(d, J=7.6Hz, 1H), 7.59(d, J=8.5Hz, 2H), 7.45(t, J=7.5Hz, 1H), 7.33(t, J=7.5Hz, 2H), 7.23(d, J=7.5Hz, 2H), 7.21-7.15(m, 3H), 7.10(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.14(d, J=7.6Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.31(m, 2H), 4.22(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.12(dd, J=14.2, 2.3Hz, 1H), 2.62(dd, J=14.2, 11.2Hz, 1H)

IR(KBr) 3380, 3290, 3070, 3010, 2930, 1715, 1665, 1640, 1600, 1590, 1560, 1520, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 636 (MH^+), 470, 253

<727>

실시예 71

<728>

2-[3-[4-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<729>

THF(1mL)내 실시예70의 표제 화합물(110mg, 0.173mmol) 용액에 리튬 히드록사이드(18.2mg, 0.433mmol) 수용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 1N 염산을 첨가하여 혼합물을 pH 3으로 조절한 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 혼합물을 물과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류

물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄-에틸 아세테이트-아세트산, 75:25:1)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 52mg(48%)을 제공하였다.

mp 214.0-216.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.96(d, J=8.3Hz, 2H), 7.88(d, J=7.7Hz, 1H), 7.57(d, J=8.3Hz, 2H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.34(t, J=7.8Hz, 2H), 7.26-7.10(m, 7H), 6.16(d, J=7.7Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.57(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.22(m, 1H), 3.11(dd, J=14.3, 2.6Hz, 1H), 2.61(dd, J=14.3, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 3280, 3080, 2930, 2610, 2500, 2300, 1750, 1735, 1720, 1705, 1695, 1680, 1660, 1635, 1610, 1600, 1590, 1560, 1535, 1525, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 622 (MH $^+$), 470, 444, 253

<731>

실시예 72

<732>

2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<733>

(1) 2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 70-(1)의 목적 화합물(500mg, 0.893mmol)을 디클로로메탄(10mL)내 트리 에틸아민(1.00mL, 7.20mmol), 트리포스겐(150mg, 0.505mmol)과 메틸 3-히드록시메틸벤조에이트(450mg, 2.71mmol)과 반응시켜 옅은-황색 결정으로서 목적 화합물 549mg(81%)을 제공하였다.

mp 69-71°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.55(s, 1H), 8.19(d, J=7.4Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.93(d, J=7.8Hz, 1H), 7.88(d, J=7.6Hz, 1H), 7.74(d, J=7.8Hz, 1H), 7.55(t, J=7.8Hz, 1H), 7.46(d, J=7.8Hz, 1H), 7.37(t, J=7.8Hz, 2H), 7.31-7.19(m, 5H), 7.13(d, J=8.2Hz, 2H), 6.18(d, J=7.6Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.39(d, J=16.3Hz, 1H), 4.33(d, J=16.3Hz, 1H), 4.22(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.93(dd, J=14.9, 2.3Hz, 1H), 2.70(dd, J=14.9, 11.2Hz, 1H), 0.90(s, 9H), 0.08(s, 6H)

IR(KBr) 3370, 3290, 3050, 3010, 2930, 2920, 2850, 1720, 1675, 1640, 1600, 1580, 1510 cm^{-1}

<735>

(2) 2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-2-히드록시-3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(450mg, 0.598mmol)을 THF(5mL)내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액(1.0M, 0.718mL, 0.718mmol)으로 처리하여 옅은-황색 결정으로서 목적 화합물 381mg(99%)을 제공하였다.

mp 208.0-209.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.59(s, 1H), 8.28(d, J=8.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.97(dt, J=1.9, 7.7Hz, 1H), 7.93(d, J=7.6Hz, 1H), 7.77(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(t, J=7.7Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.40(t, J=7.8Hz, 2H), 7.31(d, J=7.1Hz, 2H), 7.27-7.20(m, 5H), 7.15(m, 1H), 6.21(d, J=7.6Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.43(d, J=16.3Hz, 1H), 4.25(d, J=16.3Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 3.96(m, 1H), 2.95(dd, J=14.3, 2.9Hz, 1H), 2.80(dd, J=14.3, 10.2Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 3250, 3050, 3020, 3000, 2950, 1720, 1675, 1640, 1605, 1590, 1560, 1520 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 638 (MH^+), 472, 253

<737>

(3) 2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계(2)의 목적 화합물(74.2mg, 0.116mmol)을 디클로로메탄(2mL)내 Dess-Martin 퍼요디난(98.7mg, 0.233mmol)과 반응시켜 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 42.6mg(58%)을 제공하였다.

mp 197.0-199.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.51(s, 1H), 8.08(d, J=9.5Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93(d, J=7.9Hz, 2H), 7.86(d, J=7.6Hz, 1H), 7.74(d, J=7.8Hz, 1H), 7.55(t, J=7.8Hz, 1H), 7.52-7.40(m, 1H), 7.33(t, J=7.9Hz, 2H), 7.22(d, J=7.2Hz, 2H), 7.20-7.17(m, 5H), 6.14(d, J=7.6Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.30(s, 2H), 4.21(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.11(dd, J=14.2, 2.2Hz, 1H), 2.61(dd, J=14.2, 11.4Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 1715, 1660, 1640, 1585, 1540, 1520, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 636 (MH^+), 508, 470, 253

<740>

실시예 73

<741>

2-[3-[3-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-6-페닐-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<742>

표제 화합물을 실시예 71과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 72의 표제 화합물(65.9mg, 0.104mmol)을 THF(1mL)내 리튬 히드록시드(4.79mg, 0.114mmol)의 수용액(0.3mL)으로 처리하여 옅은-황색 결정으로서 표제 화합물 13mg(20%)을 제공하였다.

mp 205.0-207.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.49(s, 1H), 8.08(d, J=9.5Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.90(d, J=7.8Hz, 2H), 7.87(d, J=7.6Hz, 1H), 7.69(d, J=7.7Hz, 1H), 7.52(t, J=7.7Hz, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.33(t, J=7.8Hz, 2H), 7.23(d, J=7.1Hz, 2H), 7.20-7.10(m, 5H), 6.14(d, J=7.6Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.30(s, 2H), 4.21(m, 1H), 3.11(dd, J=14.2, 2.3Hz, 1H), 2.61(dd, J=14.2, 11.3Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 2900, 1720, 1705, 1690, 1680, 1675, 1665, 1660, 1640, 1620, 1585, 1560, 1515, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 622 (MH^+), 510, 470, 253

<745>

실시예 74

<746>

2-[3-[4-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<747>

(1) 2-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜)-N-[1-벤질-2-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-3,3,3-트리플루오로프로필]아세트아미드를 실시예 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 17-(1)의 목적 화합물(15.0g, 24.3mmol)을 THF(120mL)내 10% 팔라듐 탄소(2.60g)의 존재하에 수소 분위기하에 반응시켜 무색 고체로서 목적 화합물 11.4g(97%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.21(d, J=7.8Hz, 1H), 7.28(t, J=7.4Hz, 2H), 7.25-7.17(m, 3H), 6.58(dd, J=6.9, 1.6Hz, 1H), 6.42(dd, J=6.9, 1.6Hz, 1H), 5.96(t, J=6.9Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.44(ABq, J=15.0Hz, 2H), 4.30(m, 1H), 4.12(m, 1H), 2.97(dd, J=14.3, 2.1Hz, 1H), 2.72(dd, J=14.3, 11.3Hz, 1H), 0.94(s, 9H), 0.22(s, 3H), 0.12(s, 3H)

IR(KBr) 3420, 3300, 3200, 3050, 2900, 2830, 1680, 1640, 1590, 1560,

1530 cm^{-1}

<749>

(2) 2-[3-[4-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-2-히드록시-3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)에서 목적 화합물(1.00g, 2.07mmol)을 디클로로메탄(20mL)내 트리에틸아민(2.30mL, 16.6mmol), 트리포스겐(347mg, 1.17mmol)과 메틸 4-히드록시메틸벤조에이트(1.04g, 6.28mmol)와 반응시켜 옅은-황색 오일(메틸 4-히드록시메틸벤조에이트와 혼합물)을 제공하였다. 얻어진 오일을 THF(5mL)내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액(1.0M, 2.48mL, 2.48mmol)으로 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 905mg(78%)을 얻었다.

mp 177.5-178.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.50(s, 1H), 8.41(d, J=8.7Hz, 1H), 7.97(d, J=8.2Hz, 2H), 7.82(d, J=7.2Hz, 1H), 7.57(d, J=8.2Hz, 2H), 7.30-7.18(m, 5H), 7.07(dd, J=1.5, 6.9Hz, 1H), 6.70(d, J=6.9Hz, 1H), 6.22(t, J=7.2Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.58(d, J=15.7Hz, 1H), 4.45(d, J=15.7Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.98(dd, J=14.1, 2.7Hz, 1H), 2.79(dd, J=14.1, 10.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 3280, 3070, 3010, 3000, 2930, 1730, 1720, 1650, 1580, 1560, 1520, 1515, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 562 (MH^+), 396, 369

<751>

(3) 2-[3-[4-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드를 실시예 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (2)의 목적 화합물(300mg, 0.470mmol)을 디클로로메탄(60mL)내 Dess-Martin 퍼요디난(566mg, 1.34mmol)과 반응시켜 약간 적색인 결정으로서 표제 화합물 258mg(86%)을 제공하였다.

mp 131.5-133.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.49(s, 1H), 8.20(d, J=9.9Hz, 1H), 7.96(d, J=8.2Hz, 2H), 7.79(dd, J=1.4, 7.3Hz, 1H), 7.57(d, J=8.2Hz, 2H), 7.26-7.10(m, 5H), 7.15(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.82(dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 6.18(t, J=7.2Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.61(d, J=15.7Hz, 1H), 4.41(d, J=15.7Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.12(dd, J=13.8, 2.5Hz, 1H), 2.66(dd, J=13.8, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3350, 3290, 3050, 3020, 2990, 2950, 1720, 1715, 1710, 1700, 1695, 1690, 1660, 1650, 1645, 1635, 1630, 1625, 1615, 1580, 1560, 1520, 1515 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 560 (MH^+), 394, 369, 343, 303

<753>

실시예 75

<754>

2-[3-[4-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<755>

표제 화합물을 실시예 71과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 74의 표제 화합물(150mg, 0.268mmol)을 THF(2mL)내 리튬 히드록시드(25.2mg, 0.600mmol)의 수용액(0.5mL)으로 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 30mg(21%)을 제공하였다.

mp 163.0-164.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.46(s, 1H), 8.20(d, J=9.9Hz, 1H), 7.94(d, J=8.3Hz, 2H), 7.79(dd, J=1.5, 7.3Hz, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 2H), 7.30-7.10(m, 5H), 7.16(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.82(dd, J=6.9, 1.8Hz, 1H), 6.17(t, J=7.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.60(d, J=15.7Hz, 1H), 4.41(d, J=15.7Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.12(dd, J=13.9, 2.7Hz, 1H), 2.66(dd, J=13.9, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3260, 3050, 2950, 2600, 2450, 2300, 1730, 1720, 1700, 1680, 1670, 1650, 1640, 1580, 1560, 1545, 1535, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 546 (MH^+), 528, 510, 394, 376, 366, 350

<758>

실시에 76

<759>

2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<760>

(1) 2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-2-히드록시-3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드를 실시에 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 74-(1)의 목적 화합물(1.00g, 2.07mmol)을 디클로로메탄(20mL)내 트리에틸아민(2.30mL, 16.6mmol), 트리포스겐(347mg, 1.17mmol)과 메틸 3-히드록시메틸벤조에이트(1.04g, 6.28mmol)과 반응시켜 엷은-황색 오일(메틸 3-히드록시메틸벤조에이트와 혼합물)을 제공하였다. 얻어진 오일을 THF(5mL)내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액(1.0M, 2.48mL, 2.48mmol)으로 처리하여 무색 결정으로서 목적 화합물 830mg(72%)을 얻었다.

mp 172.0-173.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.45(s, 1H), 8.40(d, J=8.7Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.92(d, J=7.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.3, 1.3Hz, 1H), 7.72(d, J=7.7Hz, 1H), 7.54(t, J=7.7Hz, 1H), 7.29-7.17(m, 5H), 7.07(dd, J=1.7, 6.9Hz, 1H), 6.69(d, J=7.0Hz, 1H), 6.22(t, J=7.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.58(d, J=15.7Hz, 1H), 4.44(d, J=15.7Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.97(dd, J=14.1, 2.8Hz, 1H), 2.78(dd, J=14.1, 10.5Hz, 1H)

IR(KBr) 3380, 3270, 3080, 3050, 3005, 2995, 2920, 1730, 1715, 1660, 1645, 1585, 1555, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 562 (MH^+), 396, 369

<763>

(2) 2-[3-[3-(메톡시카르보닐)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드를 실시에 53과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 단계 (1)의 목적 화합물(300mg, 0.470mmol)을 디클로로메탄(60mL)내 Dess-Martin 퍼요디난(566mg, 1.34mmol)과 반응시켜 약간 적색인 결정으로서 표제 화합물 269mg(90%)을 제공하였다.

mp 116.5-118.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.44(s, 1H), 8.20(d, J=9.8Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.92(d, J=7.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=1.4, 7.3Hz, 1H), 7.71(d, J=7.7Hz, 1H), 7.54(t, J=7.7Hz, 1H), 7.25-7.13(m, 5H), 7.15(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.82(dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 6.18(t, J=7.2Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.60(d, J=15.7Hz, 1H), 4.41(d, J=15.7Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.12(dd, J=13.9, 2.5Hz, 1H), 2.65(dd, J=13.9, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3520, 3350, 3300, 3200, 3090, 3080, 3010, 2930, 2840, 1730, 1720, 1680, 1645, 1600, 1560, 1545, 1525, 1520, 1510 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 560 (MH^+), 394, 366, 343

<766>

실시예 77

<767>

2-[3-[3-(카르복시)벤질옥시카르보닐]아미노-2-옥소-1,2-디히드로-1-피리딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<768>

표제 화합물을 실시예 71과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 76의 표제 화합물(150mg, 0.268mmol)을 THF(2mL)내 리튬 히드록사이드(25.2mg, 0.600mmol)의 수용액(0.5mL)으로 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 50mg(34%)을 제공하였다.

mp 137.0-138.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 14.11(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.19(d, J=9.8Hz, 1H), 7.90(d, J=7.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=1.5, 7.4Hz, 1H), 7.67(d, J=7.7Hz, 1H), 7.51(t, J=7.7Hz, 1H), 7.25-7.15(m, 5H), 7.16(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.82(dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 6.17(t, J=7.21Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.59(d, J=15.7Hz, 1H), 4.40(d, J=15.7Hz, 1H), 4.24(m, 1H), 3.11(dd, J=13.8, 2.6Hz, 1H), 2.64(dd, J=13.8, 11.6Hz, 1H)

IR(KBr) 3500, 3360, 3300, 3200, 3050, 1730, 1680, 1675, 1665, 1645, 1635, 1595, 1580, 1575, 1510, 1505 cm^{-1}

MS(CI, positive) m/z 546 (MH^+), 528, 394, 376

<770>

실시예 78

<771>

2-(5-아세틸아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-1-피리미딜)-n-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<772>

표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 2의 표제 화합물(559mg,

1.26mmol)을 THF(10mL)내 소듐 카보네이트(372mg, 3.51mmol)와 아세틸 클로라이드(0.10mL, 1.4mmol)와 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 509mg(83%)을 제공하였다.

mp110-112°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.73(s, 1H), 7.53(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.38(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.29(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.13(m, 5H), 4.42(d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.33(d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.26(dd, $J=11.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.13(dd, $J=13.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.59(dd, $J=13.9, 11.5\text{Hz}$, 1H), 2.15(s, 3H)

IR(KBr) 3300, 1640, 1515 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 487 (MH^+)

<774>

실시예 79

<775>

2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메톡시숙신일아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<776>

표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 4의 표제 화합물(600mg, 1.30mmol)을 THF(12mL)내 소듐 카보네이트(384mg, 3.62mmol)와 메틸숙신일 클로라이드(0.18mL, 1.5mmol)와 반응시켜 무색 비정질체로서 표제 화합물 736mg(98%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.73(s, 1H), 7.34(dd, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.12(m, 7H), 4.45(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.27(m, 1H), 4.25(dd, $J=11.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.60(s, 3H), 3.12(dd, $J=14.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.76(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.54(m, 3H)

IR(KBr) 3300, 1720, 1655, 1645, 1605, 1525, 1500 cm^{-1}

<778>

실시예 80

<779>

2-[2-[4-플루오로페닐)-5-히드록시숙신일아미노-6-옥소-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<780>

표제 화합물을 실시예 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 79의 표제 화합물(347mg, 0.602mmol)을 THF(10mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액(10mL)과 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 295mg(87%)을 제공하였다.

mp 140-147°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.75(s, 1H), 7.35(dd, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.12(m, 7H), 4.45(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.27(m, 1H), 4.25(dd, $J=11.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.12(dd, $J=13.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.71(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.59(dd, $J=13.9, 11.5\text{Hz}$, 1H), 2.51(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)

IR(KBr) 3320, 3280, 3060, 1680, 1655, 1645, 1600, 1540, 1520 cm^{-1}

MS(SIMS, negative) m/z 561 [$(\text{M-H})^-$]

<782> 실시예 81

<783> 2-[5-메톡시숙신일아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1

<784> -벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<785> 표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 8의 표제 화합물(350mg, 0.763mmol)을 THF(8mL)내 소듐 카보네이트(226mg, 2.13mmol)와 메틸숙신일 클로라이드(0.11mL, 0.89mmol)와 반응시켜 무색 비정질체로서 표제 화합물 250mg(57%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.72(s, 1H), 7.34(d, J=7.8Hz, 1H),

7.24(t, J=7.8Hz, 1H), 7.21-7.12(m, 6H), 7.05(d, J=7.8Hz, 1H), 4.38(brs, 2H),

4.21(dd, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.12(dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H),

2.76(t, J=7.1Hz, 2H), 2.63-2.55(m, 3H), 2.31(s, 3H)

IR(KBr) 3250, 1720, 1645, 1510 cm^{-1}

<787> 실시예 82

<788> 2-[5-히드록시숙신일아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딜]-N-(1-벤질-3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)아세트아미드의 합성

<789> 표제 화합물을 실시예 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 81의 표제 화합물(203mg, 0.355mmol)을 THF(5mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액(5mL)와 반응시켜 무색 비정질체로서 표제 화합물(정량)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.13(brs, 1H), 9.47(s, 1H), 8.76(s, 1H),

8.16(d, J=9.7Hz, 1H), 7.31(d, J=7.7Hz, 1H), 7.23-7.10(m, 9H), 7.06(d,

J=7.6Hz, 1H), 4.37(brs, 2H), 4.21(m, 1H), 3.12(dd, J=14.0, 2.1Hz, 1H),

2.71(t, J=7.1Hz, 2H), 2.59(dd, J=14.0, 11.2Hz, 1H), 2.49(t, J=7.1Hz, 2H),

2.30(s, 3H)

<792> 실시예 83

<793> 2-[5-아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-(1-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-[N-(카르복시메틸)카르바모일]프로필)아세트아미드의 합성

<794> (1) 1,4-디옥산(300mL), 1N 수산화나트륨 수용액(153mL)과 물(153mL)내 DL-페닐알라닌(25.26g, 0.1529mol)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트(39mL, 0.17mol)를 빙냉하에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 21시간 교반하면서 상온으로 가열시키고, 약 200mL로 농축하였다. 에틸 아세테이트(450mL)를 농축액에 첨가한 다음 시트르산을 빙냉하에 첨가하여 pH를 3으로 조절하였다 유기층을 분리하고, 수성층을 추가로 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 유기층을 모으고 물로써 세척하고, 무수 소듐 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산에서 결정화하여 무색 결정으로서 N-*tert*-부톡시카르보닐-DL-페닐알라닌 35.42g(87%)을 제공하였다.

<795> (2) 디클로로메탄(300mL)내 단계 (1)에서 목적 화합물(10.37g, 39.08mmol)의 용액에 트리에틸아민(5.6mL, 40mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(17.33g, 39.18mmol), N,0-디메틸히드록시아민 히드로클로라이드(4.23g, 43.3mmol)와 트리에틸아민(6.0mL, 43mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 3시간 교반하였다. 트리에틸아민(2.1mL, 15mmol)을 첨가하고, 25분후, 트리에틸아민(1.0mL, 7.2mmol)을 다시 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 디클로로메탄(1000mL)으로 희석하고, 3N 염산, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 연속적으로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트-헥산, 1:1)에 의해 분리하고 추가로 에틸 아세테이트-헥산에서 재결정화하여 무색 결정으로서 N α -*tert*-부톡시카르보닐-DL-페닐알라닌-N-메톡시-N-메틸아미드 10.17g(84%)을 제공하였다.

<796> (3) 에테르(325mL)와 THF(100mL)내 단계 (2)의 목적 화합물(10.01g, 32.46mmol)의 혼합 용액에 리튬 알루미늄 히드라이드(1.54g, 40.6mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 40분간 교반하고 얼음으로써 냉각하였다. 포타슘 히드로겐술페이트(7.74g/160mL)의 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 40분간 교반하고 에테르(400mL)로써 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에테르로써 추가 추출하였다. 유기층을 모으고 3N 염산, 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 연속적으로 세척하고,

무수 마그네슘 술페이트에서 건조시켰다. 감압하에 용매의 증발로 무색 고체로서 N-tert-부톡시카르보닐-DL-페닐알라닌 7.36g(91%)을 제공하였다.

<797>

(4) 활성화 아연 분말(4.76g, 72.8mmol)과 THF(15mL)의 혼합물에 초음파 분쇄와 함께 THF(65mL) 내 단계 (3)의 목적 화합물(7.23g, 29.0mmol)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(9.3mL, 73mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 27분간 가끔 교반하면서 초음파파쇄하고, 7분간 가열하면서 환류시키고 얼음으로써 냉각시켰다. 1N 포타슘 히드로겐술페이트 수용액(100mL)을 첨가하고 혼합물을 1N 포타슘 히드로겐술페이트 수용액(200mL)으로 희석한 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 65:35)와 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 2:1)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 에틸 4(S*)-[tert-부톡시카르보닐]아미노]-2-2-디플루오로-3(R*)-히드록시-5-페닐펜타노에이트 3.38g(31%)을 제공하였다.

<798>

(5) THF(12mL)내 단계 (4)의 목적 화합물(2.14g, 5.74mmol)의 용액에 1N 수산화나트륨 수용액(5.9mL)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 2.5시간 교반하고, THF를 감압하에 증발시켰다. 얻어진 수용액을 물(10mL)로써 희석한 다음, 냉동건조시켜 약간 황색인 고체로서 소듐 4(S*)-[tert-부톡시카르보닐]아미노]-2-2-디플루오로-3(R*)-히드록시-5-페닐펜타노에이트 2.14g(100%)을 제공하였다.

<799>

(6) DMF(20mL)내 단계 (5)의 목적 화합물(1.62g, 4.43mmol), HOBt(1.21g, 8.97mmol)와 글리신 벤질 에스테르 p-톨루엔술포네이트(1.51g, 4.46mmol)이 용액에 N-에틸모르폴린(0.57mL, 4.5mmol)과 WSCI 히드로클로라이드(907mg, 4.73mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 19시간 교반하고, 물로써 희석한 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화 수용액, 10% 시트르산 수용액과 포화 염수로써 연속적으로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트, 3:2)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 오일로서 벤질 2-[4(S*)-[tert-부톡시카르보닐]아미노]-2-2-디플루오로-3(R*)-히드록시-5-페닐펜타노일아미노]아세테이트 1.51g(69%)을 제공하였다.

<800>

(7) 1,4-디옥산(5mL)내 단계 (6)의 목적 화합물(1.47g, 2.99mmol)의 용액에 1,4-디옥산내 염화수소 용액(5.3N, 20mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 30분간 교반한 다음 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에테르에서 결정화하여 무색 고체로서 벤질 2-[4(S*)-아미노]-2-2-디플루오로-3(R*)-히드록시-5-페닐펜타노일아미노]아세테이트 히드로클로라이드 1.40g(96%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.44(brs, 1H), 8.07(brs, 3H), 7.43-7.23(m,

11H), 5.16(s, 2H), 4.00(brs, 2H), 3.97-3.87(1H), 3.68(dd, J=9.8, 4.5Hz, 1H),

3.10(dd, J=13.5, 4.7Hz, 1H), 2.89(dd, J=9.8, 4.5Hz)

IR(KBr) 3150, 2900, 1745, 1670, 1560 cm^{-1}

<802>

(8) 실시예 1과 동일한 방식으로, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 5의 표제 화합물, 653mg, 1.66mmol)과 단계 (7)의 목적 화합물(710mg, 1.66mmol)을 아마이드 결합 형성반응시키고 이어서 산화반응시켰다. 얻어진 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 탈보호시켜 옅은-갈색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

mp 128-132 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.41(t, J=5.6Hz, 1H), 8.93(d, J=7.1Hz, 1H),

7.31(s, 1H), 7.28-7.05(m, 9H), 5.13(brs, 2H), 4.93(m, 1H), 4.41(d, J=16.5Hz,

1H), 4.35(d, J=16.6Hz, 1H), 3.81(d, J=5.7Hz, 2H), 3.17(dd, J=14.2, 3.8Hz,

1H), 2.71(dd, J=14.3, 9.8Hz, 1H), 2.29(s, 3H)

IR(KBr) 3250, 3000, 2900, 1645, 1600, 1520 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 560 (히드레이트, MH^+), 542 (MH^+)

<804>

실시예 84

<805>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-[N-(카르복시에틸)카르바모일]프로필]아세트아미드의 합성

<806>

(1) 글리신 벤질 에스테르 p-톨루엔술포네이트 대신에 β -알라닌 벤질 에스테르 p-톨루엔술포네

이트를 사용한 것을 제외하고 실시예 83-(6)과 동일한 방식으로, 무색 오일로서 벤질 3-[4(S*)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,2-디플루오로-3(R*)-히드록시-5-페닐펜탄오일아미노]프로피온에이트 871mg(78%)을 얻었다.

<807> (2) 실시예 83-(7)과 동일한 방식으로, 단계 (1)의 목적 화합물로부터 옅은-황색 고체로서 벤질 3-[4(S*)-아미노-2,2-디플루오로-3(R*)-히드록시-5-페닐펜탄오일아미노]프로피온에이트 히드로클로라이드 740mg(100%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.07(t, J=5.3Hz, 1H), 8.10(brs, 3H),

7.44-7.24(m, 10H), 7.18(brs, 1H), 5.09(s, 2H), 3.93(t, J=12.9Hz, 1H),

3.61(dd, J=9.7, 4.5Hz, 1H), 3.39(m, 2H), 3.10(dd, J=13.5, 4.6Hz, 1H),

2.88(dd, J=13.4, 10.3Hz, 1H), 2.59(t, J=7.0Hz, 2H)

IR(KBr) 3400, 3150, 3000, 2900, 1715, 1680, 1540 cm^{-1}

<809> (3) 실시예 1과 동일한 방식으로, [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 5의 표제 화합물, 629mg, 1.60mmol)과 단계 (2)의 목적 화합물(705mg, 1.59mmol)을 amid 결합형성 반응시키고 이어서 산화반응시켰다. 얻어진 화합물을 실시예 2와 동일한 방식으로 탈보호시켜 약간 갈색인 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

mp> 152°C(분해)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.18(brs, 1H), 8.81(d, J=7.3Hz, 1H),

7.36-7.03(m, 9H), 5.13(brs, 2H), 4.94(m, 1H), 4.41, 4.36(ABq, J=16.5Hz, 2H),

3.33(m, 2H), 3.15(dd, J=14.3, 3.8Hz, 1H), 2.71(dd, J=14.2, 9.5Hz, 1H),

2.33(t, J=7.3Hz, 2H), 2.29(s, 3H)

IR(KBr) 3275, 3050, 2900, 1645, 1600, 1530 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 574 (히드레이트, MH^+), 556 (MH^+)

<811> 실시예 85-93

<812> 실시예 83 및 84와 동일한 방식으로 표 6-7에 제시된 화합물을 합성하였다.

<813> 실시예 94

<814> 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디히드로-2-옥소-3-(에톡시카르보닐)프로필]아세트아미드의 합성

<815> (1) 에틸 4(S)-아미노-2,2-디플루오로-3(R)-히드록시-5-페닐펜탄오에이트 히드로클로라이드를 실시예 83-(7)과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 에틸 4(S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,2-디플루오로-3(R)-히드록시-5-페닐펜탄오에이트(참고예 6의 중간체, 908mg, 2.43mmol)를 1,4-디옥산(4N, 6mL)내 염화수소 용액으로 처리하여 무색 고체로서 목적 화합물 750mg(100%)을 제공하였다.

<816> (2) DMF(10mL)내 [5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]아세트산(참고예 5의 표제 화합물, 950mg, 2.41mmol), 단계 (1)의 목적 화합물(748mg, 2.41mmol)과 HOBt 모노히드레이트(651mg, 4.82mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.40mL, 2.9mmol)과 WSCI 히드로클로라이드(508mg, 2.65mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 17시간 교반하고, 0.5N 염산(60mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 추출물을 소듐 히드로겐카보네이트 포화수용액과 포화 염수로써 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올, 98:2)에 의해 분리하고 정제시켜 무색 고체로서 2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2(R)-히드록시-3-(에톡시카르보닐)프로필]아세트아미드 1.77g(96%)을 제공하였다.

<817> (3) 실시예 53과 동일한 방식으로, 단계 (2)의 목적 화합물(1.70g, 2.21mmol)을 디클로로메탄(20mL)내 Dess-Martin 퍼요디난(1.49g, 3.51mmol)으로 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 1.30g(91%)을 제공하였다.

mp 138-140 °C

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95(d, J=6.8Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.39(t, J=7.1Hz, 2H), 7.36-7.17(m, 10H), 5.19(s, 2H), 4.86(m, 1H), 4.48(d, J=16.6Hz, 1H), 4.41(d, J=16.6Hz, 1H), 4.25(q, J=7.1Hz, 2H), 3.09(dd, J=14.2, 5.0Hz, 1H), 2.79(dd, J=14.2, 9.0Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H)

IR(KBr) 3290, 3020, 2920, 1775, 1725, 1655, 1595, 1515cm⁻¹

MS(SIMS, positive) m/z 647 (MH⁺)

<819>

실시에 95

<820>

2-[5-벤질옥시카르보닐아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-카르복시프로필]아세트아미드의 합성

<821>

표제 화합물을 실시에 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 94의 표제 화합물(200mg, 0.309mmol)을 THF(4mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액(4mL)과 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 171mg(89%)을 제공하였다.

mp 109-113 °C

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(s, 1H), 8.84(d, J=7.3Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.44(d, J=7.1Hz, 2H), 7.39(t, J=7.1Hz, 2H), 7.36-7.17(m, 10H), 5.18(s, 2H), 4.94(m, 1H), 4.43(m, 2H), 3.13(dd, J=14.3, 4.1Hz, 1H), 2.75(dd, J=14.3, 9.4Hz, 1H), 2.31(s, 3H)

IR(KBr) 3350, 3020, 1720, 1655, 1505cm⁻¹

MS(SIMS, positive) m/z 619 (MH⁺)

<823>

실시에 96

<824>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-(에톡시카르보닐)프로필]아세트아미드의 합성

<825>

표제 화합물을 실시에 2와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시에 94의 표제 화합물(930mg, 1.44mmol)을 메탄올(10mL)내 10% 팔라듐 탄소(306mg)의 존재하에 수소 분위기에서 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 682mg(92%)을 제공하였다.

mp 146-147°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.89(d, J=6.8Hz, 1H), 7.31-7.09(m, 10H), 5.12(s, 2H), 4.85(m, 1H), 4.44(d, J=16.5Hz, 1H), 4.36(d, J=16.5Hz, 1H), 4.25(q, J=7.1Hz, 2H), 3.09(dd, J=14.1, 5.0Hz, 1H), 2.81(dd, J=14.1, 9.0Hz, 1H), 2.30(s, 3H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)

IR(KBr) 3400, 3310, 3020, 1750, 1640, 1605, 1520 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 513 (MH^+)

<827>

실시에 97

<828>

2-[5-아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-카르복시프로필]아세트아미드의 합성

<829>

표제 화합물을 실시예 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 96의 표제 화합물(90.2mg, 0.176mmol)을 THF(2.5mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액과 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 71mg(83%)을 제공하였다.

mp 118-121°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79(d, J=7.3Hz, 1H), 7.31-7.10(m, 10H), 4.94(m, 1H), 4.42(d, J=16.5Hz, 1H), 4.37(d, J=16.5Hz, 1H), 3.13(dd, J=14.2, 4.1Hz, 1H), 2.75(dd, J=14.2, 9.3Hz, 1H), 2.30(s, 3H)

IR(KBr) 3400, 3300, 3050, 1690, 1655, 1605, 1555 cm^{-1}

MS(SIMS, negative) m/z 483 [$(\text{M-H})^-$]

<831>

실시에 98

<832>

2-[5-메톡시숙신일아미노-6-옥소-2-(*m*-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-(에톡시카르보닐)프로필]아세트아미드의 합성

<833>

표제 화합물을 실시예 55와 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 96의 표제 화합물(470mg, 0.917mmol)을 THF(10mL)내 sodium 카보네이트(272mg, 2.57mmol)와 메틸숙신일 클로라이드(0.14mL, 1.1mmol)와 반응시켜 무색 비정질체로서 표제 화합물 548mg(95%)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.56(s, 1H), 8.97(d, J=6.8Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 7.36-7.10(m, 9H), 4.87(m, 1H), 4.49(d, J=16.8Hz, 1H), 4.43(d, J=16.8Hz, 1H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 3.10(dd, J=14.1, 5.0Hz, 1H), 2.80(dd, J=14.1, 9.0Hz, 1H), 2.76(t, J=7.0Hz, 2H), 2.58(t, J=7.0Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.17(t, J=7.1Hz, 3H)

IR(KBr) 3330, 1775, 1735, 1690, 1645, 1595, 1515 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 627 (MH^+)

<835> 실시예 99

<836> 2-[5-히드록시숙신일아미노-6-옥소-2-(m-톨릴)-1,6-디히드로-1-피리미딘일]-N-[1(S)-벤질-3,3-디플루오로-2-옥소-3-카르복시프로필]아세트아미드의 합성

<837> 표제 화합물을 실시예 60과 동일한 방식으로 합성하였다. 즉, 실시예 98의 표제 화합물(265mg, 0.423mmol)을 THF(10mL)내 0.1N 수산화나트륨 수용액(10mL)과 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 208mg(84%)을 제공하였다.

mp 134-136°C

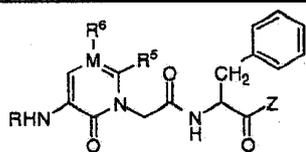
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.0(brs, 1H), 9.54(s, 1H), 8.90(d, J=7.2Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 7.35-7.15(m, 9H), 4.96(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.14(dd, J=14.2, 3.9Hz, 1H), 2.75(dd, J=14.2, 9.5Hz, 1H), 2.70(t, J=6.9Hz, 2H), 2.50(m, 2H), 2.31(s, 3H)

IR(KBr) 3700-2300, 1755, 1720, 1700, 1680, 1655, 1605, 1510 cm^{-1}

MS(SIMS, positive) m/z 585 (MH^+)

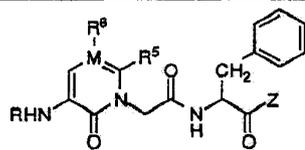
<840> 상기 실시예에서 얻어진 화합물을 표 1-7에 제시한다.

<841> [丑 1]

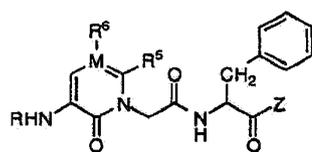


Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
1	CF ₃	N		-	
2	CF ₃	N		-	H
3	CF ₃	N		-	
4	CF ₃	N		-	H
5	CF ₃	N		-	
6	CF ₃	N		-	H
7	CF ₃	N		-	
8	CF ₃	N		-	H
9		N		-	
10		N		-	H
11	CF ₃	C	H		
12	CF ₃	C	H		H
13	CF ₃	C		H	
14	CF ₃	C		H	H
15	CF ₃	C	H		

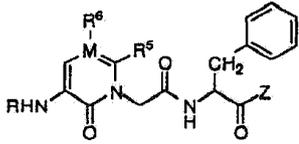
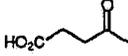
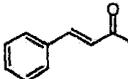
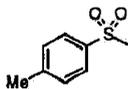
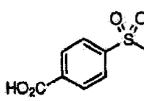
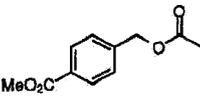
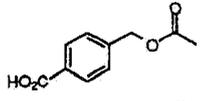
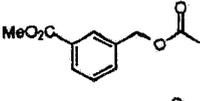
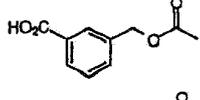
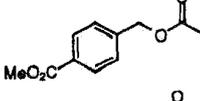
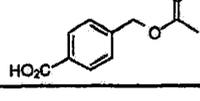
Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
16	CF ₃	C	H		H
17	CF ₃	C	H	H	
18	CF ₃	C	H	H	H
19	CF ₃	N	H	-	
20	CF ₃	N	H	-	H
21	CF ₃	N	Me	-	
22	CF ₃	N	Me	-	H
23	CF ₃	N		-	
24	CF ₃	N		-	H
25	CF ₃	N		-	
26	CF ₃	N		-	H
27	CF ₃	N		-	
28	CF ₃	N		-	H
29	CF ₃	N		-	H
30	CF ₃	N		-	



Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
31	CF ₃	N		-	H
32	CF ₃	N		-	
33	CF ₃	N		-	H
34	CF ₃	N		-	
35	CF ₃	N		-	H
36	CF ₃	N		-	Me
37	CF ₃	N		-	
38	CF ₃	N		-	H
39	CF ₃	N		-	
40	CF ₃	N		-	H
41	CF ₃	N		-	
42	CF ₃	N		-	H
43	CF ₃	N		-	
44	CF ₃	N		-	H
45	CF ₃	N		-	



Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
46	CF ₃	N		-	H
47	CF ₃	N		-	
48	CF ₃	N		-	H
49	CF ₃	N		-	
50	CF ₃	N		-	H
51	CF ₃	N		-	
52	CF ₃	N		-	H
53	CF ₃	N		-	
54	CF ₃	N		-	
55	CF ₃	N		-	
56	CF ₃	N		-	
57	CF ₃	N		-	
58	CF ₃	N		-	
59	CF ₃	N		-	
60	CF ₃	N		-	

					
Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
61	CF ₃	N		-	
62	CF ₃	N		-	
63	CF ₃	N		-	
64	CF ₃	N		-	
65	CF ₃	N		-	
66	CF ₃	N		-	
67	CF ₃	N		-	
68	CF ₃	N		-	
69	CF ₃	N		-	
70	CF ₃	C		H	
71	CF ₃	C		H	
72	CF ₃	C		H	
73	CF ₃	C		H	
74	CF ₃	C	H	H	
75	CF ₃	C	H	H	

Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
76	CF ₃	C	H	H	
77	CF ₃	C	H	H	
78	CF ₃	N		-	
79	CF ₃	N		-	
80	CF ₃	N		-	
81	CF ₃	N		-	
82	CF ₃	N		-	
83		N		-	H
84		N		-	H
85		N		-	H
86		N		-	H
87		N		-	H
88		N		-	H
89		N		-	H
90		N		-	H

<853> [표 7]

Ex. No.	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
91		N		-	H
92		N		-	H
93		N		-	H
94		N		-	
95		N		-	
96		N		-	H
97		N		-	H
98		N		-	
99		N		-	

<855> 실험에 1: 본 발명 화합물의 사람의 심장 키마제에 대한 억제 활성

<856> 본 발명의 화합물(1)에 대한 억제 활성의 효과를 사람의 심장 키마제의 아마이드 활성에 대한 억제 활성을 기초로 평가하였고, 이 활성을 다음과 같이 측정하였다.

<857> 합성 기질, 속신일-알라닐-알라닐-프로필-페닐알라닌-p-니트로아닐리드(최종 농도 2.5mM)의 존재 하에 5nM 키마제에 대해 일련의 한정 농도($\times 1$, $\times 10$, $\times 100$ -배 당량)로 본 발명의 화합물에 의해 야기된 효소의 유분 잔류 활성의 변화를 통해 억제 활성을 정량적으로 측정하였다. 억제 효과를 이분자 평형반응 선형화식을 이용한 Easson-Stedman 플롯의 최소제곱회귀법(Proc. Roy. Soc. B, 1936, 121, p. 141)에 의해 분석하였다. 이 분석법에 의해 얻어진 겐보기 억제상수(Kiapp)와 반응 혼합물에서 최종 기질 농도 및 별도 측정된 Km 수치로부터 계산된 억제상수(Ki)에 의해 억제 활성을 평가하였다. 효소 반응에 대한 최초 비율의 정량 측정을 기질의 가수분해에 의해 생성된 405nm에서의 p-니트로아닐린의 증가량에 대해 분광광학적으로 검출하였다. 억제제의 부존재하의 효소 활성에 대해 억제제의 존재하의 잔류 활성 비율로서 본 발명의 화합물에 대한 키마제 억제 활성을 계산하였고, 효소에 대해 사용된 기질의 농도에서 초기를 보증 흡광도 보다 적은 수준에서 측정치의 편입을 완료하였고, 그후 분석을 수행하였다.<858> 반응 혼합물은 0.1% 트리톤-X100을 함유한 Na₂B₄O₇(100mM)-KH₂PO₄ (50mM) 완충액(pH 9.0, 120/ μ l), 10% 디메틸 술폰(DMSO) 20 μ l에 용해된 본 발명의 화합물, 동일 완충액 20 μ l에 용해된 10% 소혈청 알부민, DMSO 20 μ l에 용해된 기질, 및 키마제 20 μ l로 구성되었고, 따라서 전체는 200 μ l이었다.

<859> 효소의 첨가후 즉시 흡광도로써 시작하여, 각 시간 간격에서 정확하게 취한 진행 곡선으로서 흡광도 증가를 기록하였다.

<860> 상기 데이터로부터, 반응 완료시와 첨가후 즉시 흡광도 차이를 억제제가 첨가되지 않은 대조군에 대해 억제제를 첨가한 샘플의 잔류 활성을 정량적으로 측정하는데 사용하였다. 다른 방법으로서, 대조군과 억제제를 첨가한 샘플의 반응율을 일정 시간(≥ 20 분)에 대해 연속 시간 변화(10 내지 30분마다)에 따라 계산하고, 잔류 활성비를 전체 반응시간에 걸쳐 평균을 낸 각 반응율로부터 정량적으로 측정하고 분석하였다.

<861> 사람의 백혈구 엘라스타제에 대한 억제 활성을 기질로서 N-메톡시숙신일-알라닐-알라닐-프롤릴-발린-p-니트로아닐리드를 사용하고 완충액으로서 20mM CaCl₂와 0.1% 트윈 80을 함유한 0.1M 트리스-HCl(pH 8.0)을 사용하여 측정하였다. 여기서 다른 조성과 방법은 상기와 동일하게 하였다.

<862> 본 발명의 대표 화합물(I)에 대한 사람의 심장 키마제 억제 활성 시험 결과를 표 8에 제시한다.

<863> [표 8]

화합물	Ki(μ M)	화합물	Ki(μ M)
실시예 2	7.2	실시예 47	13.0
실시예 3	5.6	실시예 48	7.7
실시예 4	4.1	실시예 50	8.3
실시예 5	8.7	실시예 52	7.4
실시예 6	7.0	실시예 53	9.3
실시예 7	4.8	실시예 54	3.3
실시예 8	5.9	실시예 58	2.5
실시예 10	7.2	실시예 61	2.3
실시예 29	3.9	실시예 62	1.8
실시예 31	10.0	실시예 71	10.0
실시예 32	8.4	실시예 73	4.8
실시예 33	3.0	실시예 81	2.9
실시예 45	4.7	실시예 86	2.9
실시예 46	1.9	실시예 99	10.0

<865> 한편, 사람의 백혈구 엘라스타제에 대한 억제 활성은 모든 화합물에 대해 > 105 μ M이었다.

<866> 상기 결과로부터, 본 발명의 화합물(I)이 사람의 백혈구 엘라스타제를 전혀 억제하지 않으나, 사람의 심장 키마제를 강하게 억제한다는 사실이 명백하다.

<867> 배합예 1: 정제

- | | |
|------------------------|--------|
| (1) 본 발명의 화합물(I) | 10mg |
| (2) 직접 압축을 위한 미립자 209번 | |
| (Fuji Kagaku사에 의해 제조) | 46.6mg |
| 마그네슘 알루미늄에이트 메타실리케이트 | 20% |
| 옥수수 전분 | 30% |
| 락토스 | 50% |
| (3) 결정 셀룰로스 | 24.0mg |
| (4) 칼슘 카르복시메틸셀룰로스 | 4.0mg |
| (5) 마그네슘 스테아레이트 | 0.4mg |

<870> (1), (3) 및 (4)를 미리 100 메쉬망에 각각 통과시켰다. 이들 (1), (3), (4) 및 (2)를 일정 물량량으로 각각 건조시키고, 상기 언급된 중량비율로 혼합기에서 혼합하였다. 전반적으로 균일한 분말 혼합

물에 (5)를 첨가하고 혼합물을 짧은 시간(30초)동안 혼합하였다. 혼합된 분말을 파운더(6.3mmφ, 6.0mmR)에 의해 압축하여 정제당 85mg의 무게가 나가는 정제를 제공하였다.

<871> 필요에 따라, 이들 정제를 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트와 같은 장용성 필름 코팅제 또는 식용 착색제로서 코팅할 수 있다.

<872> 배합예 2: 캡슐

(1) 본 발명의 화합물(I) 50g

(2) 락토스 935g

(3) 마그네슘 스테아레이트 15g

<874> 상기에 언급된 성분의 무게를 측정하여 균질하게 혼합하였다. 혼합된 분말을 결질 젤라틴 캡슐에 200mg씩 충전하였다.

<875> 배합예 3: 주사액

(1) 본 발명의 화합물(I)의 히드로클로라이드 5mg

(2) 수크로스 100mg

(3) 생리식염수 10ml

<878> 상기 성분의 혼합 용액을 막여과기로 통과시켜, 다시 여과에 의해 살균하였다. 여과된 용액을 바이알(vial)로 무균 분배하였고, 그 바이알을 질소가스를 충전한 후 밀봉하여 정맥 주사액을 제공하였다.

산업상이용가능성

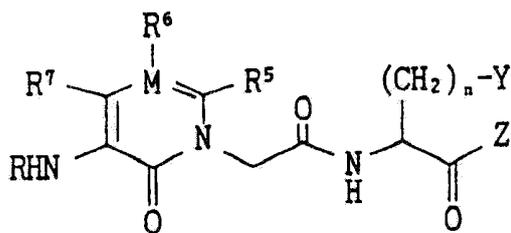
<879> 본 발명의 복소환식 아미드 화합물 및 약리적으로 허용되는 그의 염은 사람을 포함한 포유류에서 키마제 그룹에 대한 억제 활성이 우수하며, 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 따라서, 그들은 키마제 억제제로서 유용하며 키마제에 의해 원인이 된 여러 가지 질병, 이를테면 안지오텐신 II에 의해 야기된 질병들의 예방 및 치료에 효과적일 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 화학식(1)의 복소환식 아미드 화합물, 또는 약리적으로 허용되는 그의 염:

화학식 1



상기식에서

R은 수소, 알킬, -CHO, -CONH₂, -COR¹, -COOR¹, -CONHOR¹, -CONHR¹, -CONR¹R^{1'}, -CONHSO₂R¹, -COSR¹, -COCOR², -COCOOR², -CONHCOOR², -COCONR^{3,4}, -CSXR¹, -SO₂WR¹, -SO₂NR¹R^{1'} 또는 -SO₂E이며,

여기서

R¹ 및 R^{1'}는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬이고, R², R³ 및 R⁴는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고, -NR^{3,4}는 결합하여 헤테로사이클을 나타낼 수 있고, X는 직접 결합, -NH-, -O-, 또는 -S-이고, W는 직접 결합, -NH-, -NHCO-, -NHCOO- 또는 -NHCONH-이며, E는 히드록시 또는 아미노이고;

R⁵, R⁶ 및 R⁷는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이며, 또는 R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 한가지가 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이고 나머지가 수소이며;

M은 탄소 또는 질소이며, 단 M이 질소일 때, R⁶는 존재하지 않고;

Y는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

Z는 -CF₂R⁸, -CF₂CONR⁹R¹⁰, -CF₂COOR⁹, -COOR⁹ 또는 -CONR⁹R¹⁰이며,

여기서

R⁸은 수소, 할로겐, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이며, R⁹와 R¹⁰은 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로사이클알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이며, -NR⁹R¹⁰은 결합하여 헤테로사이클을 나타낼 수 있으며;

n은 0 또는 1이고;

단, 상기에 언급된 기중에서, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄일, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬은 치환되거나 비치환되고;

상기에서 R, R¹, R^{1'} 및 R²-R¹⁰에서 알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 탄소원자수 1 내지 6개이고,

R¹, R^{1'}, R⁹, R¹⁰ 및 Y에서 시클로알킬은 탄소원자수 3 내지 7개이고,

R¹, R^{1'}, R⁹ 및 R¹⁰에서 시클로알킬알킬은 상기과 동일한 시클로알킬 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개이고,

R¹, R^{1'}, R⁵-R¹⁰ 및 Y에서 아릴은 페닐, 나프틸, 최소한 하나의 링이 방향족 링인 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 기이고,

R¹, R^{1'} 및 R²-R¹⁰에서 아릴알킬은 상기과 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개를 가지고,

R⁵-R⁷에서 아릴알켄일은 상기과 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 2 내지 6개를 가지고,

R⁸-R¹⁰에서 아릴알켄일은 상기과 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 탄소원자 3 내지 6개이고,

R¹, R^{1'}, R⁵-R¹⁰ 및 Y에서 헤테로아릴은 탄소원자와 1 내지 4개의 산소, 황 또는 질소인 헤테로원자를 가진 5 또는 6-원 링 및 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 헤테로아릴이고,

R¹, R^{1'} 및 R⁵-R¹⁰에서 헤테로아릴알킬은 상기과 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개를 가지고,

R⁵-R⁷에서 헤테로아릴알켄일은 상기과 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 2 내지 6개를 가지고,

R⁸-R¹⁰에서 헤테로아릴알켄일은 상기과 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 3 내지 6개를 가지고,

R¹ 및 R^{1'}에서 헤테로사이클은 탄소원자와 1 내지 4개의 산소, 황 또는 질소인 헤테로원자를 가진 4 내지 6-원 링이고,

-NR³R⁴ 및 -NR⁹R¹⁰으로 표시된 헤테로사이클은 탄소원자, 적어도 한 개의 질소원자 및 산소 또는 황인 다른 헤테로 원자를 가진 4 내지 6-원 링이고,

R¹, R^{1'}, R⁹ 및 R¹⁰에서 헤테로사이클알킬은 상기 R¹ 또는 R^{1'}에서와 동일한 헤테로사이클 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개를 가지고,

R⁸에서 퍼플루오로알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R⁸에서 아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R⁸에서 알킬아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지면 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R⁸에서 디알킬아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 알콕시알킬은 각각 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알콕시 성분과 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 히드록시알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^9 및 R^{10} 에서 알켄일은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 3 내지 6개를 가지며,

상기에 언급된 치환체 중에서, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄일, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬은 다음으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있고: 할로겐, 히드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 포르밀, 아실옥시, 옥소, 페닐, 아릴알킬, $-COORa$, $-CH_2COORa$, $-OCH_2COORa$, $-CONRbRc$, $-CH_2CONRbRc$, $-OCH_2CONRbRc$, $-COO(CH_2)_2NRf$, $-SO_2T^1$, $-CONRdSO_2T^1$, $-NRf$, $-NRgCHO$, $-NRgCOT^2$, $-NRgCOOT^2$, $-NRhCQRiRj$, $-NRkSO_2T^3$, $-SO_2NRlRm$, $-SO_2NRnCOT^4$,

여기서, 알킬 및 아릴알킬은 상기에서 정의된 바와 같고,

알콕시는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자수가 1 내지 6개이고,

알킬티오는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자수가 1 내지 6개이고,

아실옥시는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자수가 1 내지 6개이고,

$Ra-Rn$ 은 수소, 상기에 정의된 것과 같은 알킬 또는 상기에 정의된 것과 같은 아릴알킬을 의미하고,

$-NRbRc$, $-NRf$, $-NRiRj$ 및 $-NRlRm$ 은 인접 질소와 함께 $-NR^3R^4$ 및 $-NR^9R^{10}$ 에 대해 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 의미하고,

$-NRf$ 는 =O를 가진 헤테로아릴을 의미하고,

T^1-T^4 는 상기에 언급된 R^1 과 동일한 기이고, 상기에 언급된 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하고,

q는 =O 또는 =S를 의미한다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 화학식(I)에서, Y가 페닐, 나프틸, 최소한 하나의 링이 방향족 링인 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 기로부터 선택되는, 치환되거나 비치환된 아릴인 복소환식 아미드 화합물, 또는 약리적으로 허용되는 그의 염.

청구항 3

제 1항에 있어서, 화학식(I)에서, Z가 $-CF_2R^8$ 또는 $-CF_2CONR^9R^{10}$ 인 복소환식 아미드 화합물, 또는 약리적으로 허용되는 그의 염.

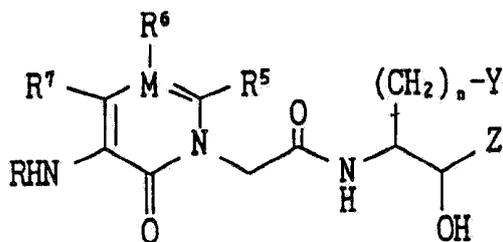
청구항 4

제 1항에 있어서, 화학식(I)에서, R^5 , R^6 및 R^7 중 한가지가 페닐, 나프틸, 최소한 하나의 링이 방향족 링인 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 기로부터 선택되는 치환되거나 비치환된 아릴이고, 나머지가 수소이고, 단 M이 질소일 때, R^6 은 존재하지 않는 복소환식 아미드 화합물, 또는 약리적으로 허용되는 그의 염.

청구항 5

다음 화학식(II)의 화합물:

화학식 II



상기식에서

R은 수소, 알킬, $-CHO$, $-CONH_2$, $-COR^1$, $-COCR^1$, $-CONHOR^1$, $-CONHR^1$, $-CONR^1R^1$, $-CONHSO_2R^1$, $-COSR^1$, $-COCOR^2$, $-COCOOR^2$, $-CONHCOOR^2$, $-COCONR^3R^4$, $-CSXR^1$, $-SO_2WR^1$, $-SO_2NR^1R^1$ 또는 $-SO_2E$ 이며,

여기서

R^1 및 $R^{1'}$ 는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클알킬이고, R^2 , R^3 및 R^4 는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고, $-NR^{3,4}$ 는 결합하여 헤테로사이클을 나타낼 수 있고, X는 직접 결합, $-NH-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, W는 직접 결합, $-NH-$, $-NHCO-$, $-NHCOO-$ 또는 $-NHCONH-$ 이며, E는 히드록시 또는 아미노이고;

R^5 , R^6 및 R^7 는 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이며, 또는 R^5 , R^6 및 R^7 중 한가지가 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이고 나머지가 수소이며,

M은 탄소 또는 질소이며, 단 M이 질소일 때, R^6 는 존재하지 않고;

Y는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

Z는 $-CF_2R^8$, $-CF_2COR^9R^{10}$, $-CF_2COOR^9$, $-COOR^9$ 또는 $-CONR^9R^{10}$ 이며

여기서

R^8 은 수소, 할로겐, 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이며, R^9 와 R^{10} 은 같거나 다를 수 있으며 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로사이클알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알켄일이며, $-NR^9R^{10}$ 은 결합하여 헤테로사이클을 나타낼 수 있으며;

n은 0 또는 1이고;

단, 상기에 언급된 기중에서, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄일, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬이 치환되거나 비치환되고;

상기에서 R , R^1 , $R^{1'}$ 및 R^2-R^{10} 에서 알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 탄소원자수 1 내지 6개이고,

R^1 , $R^{1'}$, R^9 , R^{10} 및 Y에서 시클로알킬은 탄소원자수 3 내지 7개이고,

R^1 , $R^{1'}$, R^9 및 R^{10} 에서 시클로알킬알킬은 상기와 동일한 시클로알킬 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개이고,

R^1 , $R^{1'}$, R^5-R^{10} 및 Y에서 아릴은 페닐, 나프틸, 최소한 하나의 링이 방향족 링인 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 기이고,

R^1 , $R^{1'}$ 및 R^2-R^{10} 에서 아릴알킬은 상기와 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개를 가지고,

R^5-R^7 에서 아릴알켄일은 상기와 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 2 내지 6개를 가지고,

R^8-R^{10} 에서 아릴알켄일은 상기와 동일한 아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 탄소원자 3 내지 6개이고,

R^1 , $R^{1'}$, R^5-R^{10} 및 Y에서 헤테로아릴은 탄소원자와 1 내지 4개의 산소, 황 또는 질소인 헤테로원자를 가진 5 또는 6-원 링 및 8 내지 10개의 사이클릭 원자를 가진 오르토-융합 이사이클릭 헤테로아릴이고,

R^1 , $R^{1'}$ 및 R^5-R^{10} 에서 헤테로아릴알킬은 상기와 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개를 가지고,

R^5-R^7 에서 헤테로아릴알켄일은 상기와 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 2 내지 6개를 가지고,

R^8-R^{10} 에서 헤테로아릴알켄일은 상기와 동일한 헤테로아릴 성분을 가지며 그의 알켄일 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 3 내지 6개를 가지고,

R^1 및 $R^{1'}$ 에서 헤테로사이클은 탄소원자와 1 내지 4개의 산소, 황 또는 질소인 헤테로원자를 가진 4 내지 6-원 링이고,

$-NR^{3,4}$ 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 표시된 헤테로사이클은 탄소원자, 적어도 한 개의 질소원자 및 산소 또는 황인 다른 헤테로 원자를 가진 4 내지 6-원 링이고,

R^1 , $R^{1'}$, R^9 및 R^{10} 에서 헤테로사이클알킬은 상기 R^1 또는 $R^{1'}$ 에서와 동일한 헤테로사이클 성분을

가지며 그의 알킬 성분은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 3개를 가지고,

R^8 에서 퍼플루오로알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 알킬아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 디알킬아미노알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 알콕시알킬은 각각 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알콕시 성분과 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^8 에서 히드록시알킬은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 알킬 성분을 가지며 탄소원자 1 내지 6개를 가지고,

R^9 및 R^{10} 에서 알켄일은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자 3 내지 6개를 가지며,

상기에 언급된 치환체 중에서, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알켄일, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄일, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬은 다음으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있고: 할로겐, 히드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 포르밀, 아실옥시, 옥소, 페닐, 아릴알킬, $-COORa$, $-CH_2COORa$, $-OCH_2COORa$, $-CONRbRc$, $-CH_2CONRbRc$, $-OCH_2CONRbRc$, $-COO(CH_2)_2NReRf$, $-SO_2T^1$, $-CONRdSO_2T^1$, $-NReRf$, $-NRgCHO$, $-NRgCOT^2$, $-NRgCOOT^2$, $-NRhCQRiRj$, $-NRkSO_2T^3$, $-SO_2NRlRm$, $-SO_2NRnCO_2T^4$,

여기서, 알킬 및 아릴알킬은 상기에서 정의된 바와 같고,

알콕시는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자수가 1 내지 6개이고,

알킬티오는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자수가 1 내지 6개이고,

아실옥시는 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 탄소원자수가 1 내지 6개이고,

$Ra-Rn$ 은 수소, 상기에서 정의된 것과 같은 알킬 또는 상기에서 정의된 것과 같은 아릴알킬을 의미하고,

$-NRbRc$, $-NReRf$, $-NRiRj$ 및 $-NRlRm$ 은 인접 질소와 함께 $-NR^3R^4$ 및 $-NR^9R^{10}$ 에 대해 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 의미하고,

$-NReRf$ 는 =O를 가진 헤테로아릴을 의미하고,

T^1-T^4 는 상기에서 언급된 R^1 과 동일한 기이고, 상기에서 언급된 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하고,

Q는 =O 또는 =S를 의미한다.

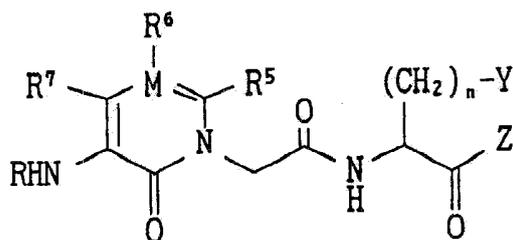
청구항 6

제 1 내지 4항 중 어느 한 항의 복소환식 아미드 화합물 또는 약리적으로 허용되는 그의 염, 및 약리적으로 허용되는 담체를 포함하는, 고혈압, 하이퍼카디아(hypercardia), 심근경색, 동맥경화, 당뇨병 및 비당뇨성 신장질환, PTCA(경피경관혈관성형술) 후 혈관 재발협착증의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.

요약

다음 화학식(1)의 복소환식 아미드 화합물, 약리적으로 허용되는 그의 염, 그의 의약 조성물 및 그의 의약 용도:

화학식 1



상기 식에서 각 기호는 명세서에서 정의된 것과 같다.

본 발명의 복소환식 아미드 화합물 및 약리적으로 허용되는 그의 염은 사람을 포함한 포유류에서

키마제 그룹에 대해 우수한 억제 활성이 있으며, 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 따라서, 그들은 키마제 억제제로서 유용하며 키마제에 의해 야기된 여러 가지 질병, 이를테면 안지오텐신 II에 의해 야기된 질병의 예방 및 치료에 효과적일 수 있다.