

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2009년 12월 3일 (03.12.2009)



(10) 국제공개번호
WO 2009/145456 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 498/04 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/001659
- (22) 국제출원일: 2009년 3월 31일 (31.03.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2008-0030067 2008년 3월 31일 (31.03.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **주식회사 씨앤드씨신약연구소 (C & C RESEARCH LABORATORIES)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141, 445-380 Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자; **결**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **안성오 (AHN, Sung Oh)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **박찬희 (PARK, Chan Hee)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **임준환 (IM, Jun Hwan)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **이순옥 (LEE, Soon Ok)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **이경준 (LEE, Kyoung June)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **조성욱 (CHO, Seong Wook)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **고광석 (KO, Kwang Seok)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **한선영 (HAN, Sun**

Young) [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR). **이원일 (LEE, Won Il)** [KR/KR]; 경기 화성시 안녕동 146-141 C&C 신약연구소, 445-380 Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **최규팔 (CHOI, Kyu Pal)**; 서울 강남구 역삼동 824-11 한라클래식빌딩 4층, 135-080 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVES

(54) 발명의 명칭: 헤테로사이클 유도체

(57) Abstract: The present invention relates to heterocyclic derivatives, and more particularly, to novel heterocyclic derivatives useful for the preparation of medicaments for treating diseases related to uric acid.

(57) 요약서: 본 발명은 헤테로사이클 유도체에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 뇨산과 관련된 질병을 치료하는 의학의 제조에 유용한 신규한 헤테로사이클 유도체에 관한 것이다.



WO 2009/145456 A2

명세서

헤테로사이클 유도체

기술분야

- [1] 본 발명은 뇨산과 관련된 질병을 치료하는 의약의 제조에 유용한 신규한 헤테로사이클 유도체에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)을 대상으로 하는 뇨산배출 촉진제를 사용하여 치료하는 영역에 속하는 질병을 치료하는 의약의 제조에 유용한 신규한 헤테로사이클 유도체에 관한 것이다. 상기 의약은 특히 고 뇨산 혈증, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절염, 통풍결절, 통풍신병증, 신장염, 만성 신장 기능 부전, 신장결석, 요독증, 요로결석, 고지혈증, 허혈성 심질환, 심근경색, 뇌경색, 뇌혈관 질환, 당뇨, 고혈압 등 뇨산과 관계있는 대사증후군 및 심혈관계 질환병태의 치료에 유용하다.

배경기술

- [2] 요산은 퓨린 대사의 최종 생성물로서 항산화 작용을 가지고 있으며 또한 신경계 세포를 보호하는 기능을 가지고 있음이 보고되어 있다. (문헌 [Ames, B. N et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 6858-6862 (1981)]; 문헌 [Becker, B. F., et al., Free Radical Biol. Med. 14, p615-631 (1993)]; 문헌 [Keller, J. N. et al., J. Neurosci. p687-697 (1998)] 참조)
- [3] 우리 몸을 구성하는 세포에 존재하는 핵산으로부터 지속적인 대사과정을 통해 생성된 퓨린과 과잉으로 섭취된 퓨린은 생체내 생합성 과정을 통해 잔틴(Xanthine)을 만들어내며, 간장내에서 최종 대사 효소인 잔틴옥시데이즈(Xanthine oxidase)와 효소반응을 통해 요산이 생성된다. (문헌 [F. Borges et al. Current Medi. Chem., 9, p195-217 (2002)] 참조) 체내에서 1일 생성되는 요산량은 약 700mg 정도 이고, 생성 요산의 60~70% (~500mg/day)는 주로 신장을 통해 배출되며, 잔량은 장관(~200mg/day)을 통해 배출된다 (문헌 [일본 임상사, 일본 임상 고 뇨산혈증 저 뇨산혈증, p161, 166 (2003)] 참조).
- [4]
- [5] 혈중내의 요산이 증가되는 고 뇨산혈증(Hyperuricemia)은 신장에서 요산 배출률이 감소하거나 요산 합성이 증가되는 경우의 요산 수치가 정상 수치 (남자 7~8mg/dl, 여자 6mg/dl)보다 높은 상태를 일컬으며, 통풍(Gout) 질병이란, 요산의 과도한 생성이나 요산의 배출 저하로 혈중 요산 수치가 정상 수치 (남자 7~8mg/dl, 여자 6mg/dl)보다 현저히 높은 환자에서 요산 결정이 관절, 인대 등의 연부 조직에 침착되고 바늘과 같이 생긴 요산 결정체(Uric acid crystal)가 관절 주변의 근육을 찌르게 되면, 신체의 면역 기관이 요산 결정을 공격하고, 이 때 관절주위에 격심한 통증과 부종을 일으키는 발작성 및 염증성 관절염을 일컫는다. 요산 결정체의 침착은 주로 첫번째 발가락의 중족관절

기저부위(metatarsophalyngeal joint)에 발생하며 드물게 척추(lumbar spine)에도 발생한다. (문헌 [Vervaeck M., et al., Clinical Neurology and Neurosurgery, 93, p233-236 (1991)] 참조)

[6]

[7] 통풍은 관절염 이외에도 당뇨, 고혈압, 심질환, 비만, 신결석, 요로결석 등의 여러가지 대사성 질환의합병증을 유발할 가능성이 높기 때문에 위험한 인자이며, 발병은 주로 40~50 대의 남성 환자에서 나타나며 여성은 폐경기 이후에 증가한다. 또한 비만한 사람과 과격한운동가에서 발생의 빈도가 높다.

[8]

[9] 고요산 혈증의 오랜 방치는 통풍 질환 발병률과 밀접한 연관을 가지고 있다. 보고에 의하면 체내 요산치가 9mg/dl 이상일때 통풍 발생률이 4.9%, 요산치가 7.0~8.9mg/dl 일때는 0.5%, 요산치가 7.0mg/dl 이하일때 0.1%의 통풍 발생률이 있었으며, 9mg/dl 이상 요산수치가 높은 환자에서 5년간 통풍의 누적 발생률은 약 22%였다. (문헌 [Campion E. W. et al., Am. J. Med., 82, p421-426 (1987)] 참조)

[10]

[11] 혈증의 요산 수치가 증가되는 환자들에 있어 발병원인의 약 90%정도는 저요산배설증이며, 약 10%가 요산 과잉 생성에 기인한다. (문헌 [Choi et al., Ann. Intern. Med. p499-516 (2005)] 참조). 이러한 고요산 혈증 및 통풍의 발병원인을 고려하면 치료제의 개발에 있어 요산 생성의 억제제보다 요산 배출 촉진제의 약물이 대상 환자의 치료에 더욱 효과적이다.

[12]

[13] 요산의 혈중 농도는 다른 포유류에 비해 인간에게 있어 높은 농도로 존재한다. 이는, 인간과 고등동물의 경우 요산 분해 효소로 알려진 간장내의 유리케이스(Uricase, 요산의 분해를 촉진하여 알란토닌이라는 물질을 만드는 간장세포내 효소)가 진화과정 중 소실되었으며 (문헌 [Fields, M. et al., Free Radical Biol. Med., 20, p595 (1996)]; 문헌 [Haliwell, B. Uric acid: an example of antioxidant evaluation, E. Cadenas and L. Packer Editors, Handbook of Antioxidants, Marcel Dekker New York (1996)] 참조), 신장에서의 요산 재흡수 시스템을 가지고 있어 신장의 사구체로부터 배출된 대부분의 요산이 세뇨관을 통해 재흡수되기 때문이다.

[14]

[15] 최근 문헌을 통해 신장에서 특이적으로 요산 재흡수의 기능적 역할을 담당하는 멤브레인 트랜스포터로서 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)의 코딩유전자(SLC22A12)가 동정되었다. 이 트랜스포터(hURAT1)는 유기 음이온 트랜스포터(OAT, organic anion transporter)과에 속하며, 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터가 근위세뇨관에 존재한다는 사실이 면역 화학실험법을 통해, 그리고 요산 재흡수의 주된 역할을 담당한다는 것이 인간 신장의 막소포체(BBMV, Brush border membrane vesicle)를 이용한 요산 흡수 실험을

통해 보고되어 있다. 따라서 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)은 고노산 혈증 및 통풍등 노산 관련 질환의 치료제 개발을 위한 표적분자로서 유용하다는 것이 입증되어 있다 (문헌 [Enomoto A. et al., Nature, 417, p447-452 (2002)] 참조).

[16]

[17] 물리화학적 특성에 있어서, 요산의 산성도(pKa)는 5.75 이며, pH 의존적으로 요산(Uric acid) 또는 요산염(Urate)인 형태의 음이온으로 존재하므로, 기능적 역할의 유사성을 갖는 휴먼 유레이트 트랜스포터1(hURAT1)의 단백질 구조는 유기 음이온 트랜스포터과(科) (OATs, organic nion transporter family)에 속하는 단백질과 유사한 구조적 특징을 가질 것이다. 실제로 Proximal Tubule의 Apical membrane 에 존재하는 음이온 수송을 담당하는 유기 음이온 트랜스포터(OAT, organic anion transporter)과 중 OAT4(SLC22A12)와 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1) 단백질의 아미노산 배열은 42%의 동일성을 가지고 있음이 보고되어 있다 (문헌 [Enomoto A. et al., Nature, 417, p447-452 (2002)] 참조).

[18]

[19] 다양한 내인성 물질, 생체 이물(xenobiotic)과 약물로부터 유래된 음이온물질의 신장에서의 흡수와 배출에 관여하는 생체내 트랜스포터는 현재까지 OAT1~4, URAT1 과 설치류 OAT5 의 6가지가 동정되어 있으며, 각각의 주된 대상 기질은 다르고 다양하다. 반면, 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)은 요산만이 주된 기질로 알려져 있다 (문헌 [Nahohiko Anzai, et al., J phamacol. Sci., 100, p411-426 (2006)] 참조).

[20]

[21] 현재 고노산혈증 및 통풍의 치료제 또는 예방제로는 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1(hURAT1) 활성 저해작용을 갖는 요산 배출촉진제인 벤즈브로마론(Benzbromarone)과 그 외에 프로베네시드(Probenecid) 및 설핀피라존(Sulfinpyrazone)과 같은 약제가 사용되고 있으나, URAT1에 대한 활성이 충분하지 않다. 특히, 벤즈브로마론(Benzbromarone)의 경우 부작용적인 측면에서 몇가지 결점이 지적된다. 벤즈브로마론(Benzbromarone)은 시토크롬 P450 (CYP450) 단백질 중 2C9 단백질에 강한 억제 작용을 나타내며, 이로 인해 약물-약물간 상호 작용을 일으킬 가능성을 가지고 있으며, 글루타티온(GSH) 부가물 생성실험을 통하여 반응성 대사체(Reactive metabolite)의 생성에 대하여 보고되어 있다.(문헌 [Dermot F. McGinnity et al., Drug Metabolism and Disposition, 33, p1700-1707 (2005)] 참조) 또한, 간독성을 나타낸다고 보고되어 있는 약물인 벤지오다론(Benziodarone), 벤자론(Benzarone)과 아미오다론 (amiodarone)의 약물구조와 마찬가지로 벤즈브로마론(Benzbromarone) 또한 벤조 퓨란계 골격을 갖는 약물이기 때문에 간기능 저하의 부작용과 더불어 간독성 유발로 인한 사망사례의 문제점을 가지고 있다. 따라서 이 약물을 복용하려 하는 환자는

투여전 간기능 검사가 반드시 필요할 뿐만 아니라, 약물 복용시에도 일정기간 (6개월) 동안 간독성 유발 여부를 확인하는 것이 치료상의 권고사항으로 되어 있어 이를 개선한 약물이 의료계에서 요구되고 있다 (문헌 [Hautekeete M. L., et al., Liver, 15, p25-29 (1995)]; 문헌 [Makoto Arai, et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 17, p625 -626 (2002)]; 문헌 [埼玉醫科大學雜誌, 30, 187-194 (2003)]; 문헌 [Priska Kaufmann, et al., HEPATOLOGY, 41, p925-935 (2005)] 참조).

[22]

[23] 벤즈브로마론(Benzbromarone)의 약물 동태자료는 다음과 같다: 혈중농도와 관련하여, 건강한 성인에 50mg 2정을 공복시 단회 투여 하였을 때 미변화체의 혈중 최고 농도 시간(T_{max})은 2.7 ± 1.0 hr 이고, 약물의 반감기는 5.4 ± 1.9 hr 이며, 총 전신 생체 이용률(AUC)은 $15.9 \pm 3.3 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 이고, 약물 최고 농도(C_{max})는 $2.3 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. 벤즈브로마론(Benzbromarone)의 대사 변화체인 6-히드록시체의 경우 혈중 최고 농도 시간(T_{max})은 4.8 ± 1.3 hr 이고, 약물의 반감기는 18.0 ± 2.9 hr 이며, 총 전신 생체 이용률(AUC)은 $39.9 \pm 4.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 이고, 약물 최고 농도(C_{max})는 $1.7 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. 약물의 배설 부위 및 배설량에 있어서 대사 변화체인 6-히드록시체는 투여후 72시간까지 요중의 배설률은 투여량의 1.2%였으나, 미변화체는 요중에서 전혀 검출되지 않았다 (문헌 [Urinome international interview (2005)]; 문헌 [及川浩 et al., 신약과 임상(新薬と臨床), 53, p682 (2004)] 참조).

[24]

[25] 최근 일본의 재팬토바코(JT, Japan Tobacco)에서는 요산 배설 촉진제로서 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)을 억제하며 시토크롬 P450 (CYP450)의 2C9 단백질에 대한 억제작용이 약한 화합물에 대하여 특허가 공개 및 일본 내에서 등록되었다 (특허 [WO2006/057460 명세서] [JP3988832 B2 명세서]참조).

[26]

[27]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[28] 본 발명은 상기한 바와 같은 종래 기술들의 문제점을 해결하고자 한 것으로서, 본 발명은 종래의 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1) 활성 저해제와 비교해서 강한 hURAT1 저해활성을 나타내고, 시토크롬 P450 (CYP450)에 대한 약물-약물간 상호 작용이 없으며, 유기 음이온 트랜스포터간의 선택성을 보이고, 보다 높은 용해도와 대사 안정성을 가짐으로써 유효한 약물 동태를 나타내어 저용량과 저투여 횟수가 가능한, 고요산 혈증의 치료활성을 갖는 신규 헤테로사이클 유도체, 및 그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 과제로 한다. 본 발명에 따른 신규 헤테로사이클 유도체 및 그를 포함하는 약제학적 조성물은 강력한 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)

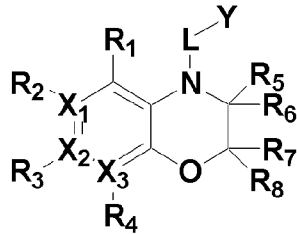
억제활성을 나타내기 때문에 요산의 재흡수를 조절하여 고요산 혈증, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절염, 통풍결절, 통풍신병증, 신장염, 만성 신장 기능 부전, 신장결석, 요독증, 요로결석, 및 혈중내 요산증가와 함께 동반되는 합병증세로 보고된 고지혈증, 허혈성 심질환, 심근경색, 동맥경화증, 뇌경색, 뇌혈관 질환, 당뇨병, 고혈압 등의 치료 또는 예방에 유용하다.

기술적 해결방법

[29] 본 발명에 따르면, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 헤테로사이클 유도체, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염이 제공된다:

[30] [화학식 I]

[31]



[32]

[33] 상기 화학식 I에서,

[34] X_1, X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1, X_2 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이고,

[35] R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알케닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알키닐; C_1-C_6 히드록시알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 인산기; N-옥사이드; 아마이드; C_1-C_6 알킬아마이드; 알데히드; 하이드록사믹 산; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬설파이드; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬티오닐; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬설폰닐; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C_3-C_8 알킬카르보닐알킬; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알카노일; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알콕시카르보닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알카노일옥시; 비치환 또는 치환된 C_3-C_{12} 모노 또는 바이사이클로알킬; 비치환 또는 치환된 C_4-C_{12} 사이클로알킬알킬; 비치환 또는 치환된 C_6-C_{12} 아릴; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 비치환 또는 치환되고, 1-3개의 헤테로원자(바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자)를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴; 로 구성된 군에서 선택되며

[36] [단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다],

[37] R_1, R_2, R_3 및 R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5원

내지 11원 카보사이클 또는 헤테로사이클(헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함)을 형성할 수도 있고,

- [38] R_5, R_6, R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알케닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알키닐; C_1-C_6 히드록시알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알카노일; 인산기; N-옥사이드; 아마이드; 알데히드; 하이드록사믹 산; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬설파이드; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬티오닐; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬설폰닐; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C_3-C_8 알킬카르보닐알킬; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$) 또는 티오닐기($C=S$)를 형성할 수도 있고, R_7 및 R_8 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$) 또는 티오닐기($C=S$)를 형성할 수도 있으며,

- [39] L은 카르보닐기($-C(=O)-$), 설폰닐기($-S(=O)_2-$), C_1-C_6 알킬 카르보닐(예컨대, $-CH_2C(=O)-$), 카르보닐 C_1-C_6 알킬(예컨대, $-C(=O)CH_2-$) 또는 티오닐기($-C(=S)-$)를 형성할 수 있으며,

- [40] Y는, R_9, R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴 (헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함) 로 구성된 군에서 선택되고,

- [41] 여기서 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알케닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알키닐; C_1-C_6 히드록시알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬설파이드; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬티오닐; 하이드록사믹 산; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 아마이드; C_1-C_6 알킬아마이드; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알카노일; 알데히드; 비치환 또는 치환된 C_3-C_8 에스테르; 비치환 또는 치환된 C_3-C_8 에스테르옥시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬설폰닐; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C_3-C_8 알킬카르보닐알킬; 인산기; 및 N-옥사이드로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나,

- [42] 단, Y가 페닐인 경우에는 i) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 는 모두 수소가 아니고,

- [43] Y가 피리디닐인 경우에는 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[44]

- [45] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, L은 카르보닐기($-C(=O)-$), 설폰닐기($-S(=O)_2$

-), 또는 티오닐기($-\text{C}(=\text{S})-$)를 형성할 수 있다.

- [46] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알카노일; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($\text{C}=\text{O}$) 또는 티오닐기($\text{C}=\text{S}$)를 형성할 수도 있고, R_7 및 R_8 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($\text{C}=\text{O}$) 또는 티오닐기($\text{C}=\text{S}$)를 형성할 수도 있다.

- [47] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, Y는, R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 포화 또는 불포화 C_5 - C_6 카보사이클릴; 및 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 5원 내지 6원 헤테로사이클릴(헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함) 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

- [48] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 아마이드; C_1 - C_6 알킬아마이드; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알카노일; 알데히드; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_7 에스테르; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_7 에스테르옥시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬설폰일; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_7 알킬카르보닐알킬; 인산기; 및 옥사이드 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나, 단, Y가 페닐인 경우에는 i) R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 는 모두 수소가 아니고, Y가 피리디닐인 경우에는 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

- [49] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, R_1 , R_2 , R_2 , R_3 및 R_3 , R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5원 내지 6원 카보사이클 또는 헤테로사이클(헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함)을 형성할 수도 있다.

- [50] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알카노일; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알콕시카르보닐; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알카노일옥시; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_{10} 모노 또는 바이사이클로알킬; 비치환 또는 치환된 C_4 - C_{11} 사이클로알킬알킬; 비치환 또는 치환된 C_6 - C_{10} 아릴; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_3 - C_{10}

모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 비치환 또는 치환되고, 1-3개의 헤테로원자(바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자)를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 10원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴; 로 구성된 군에서 선택되나, 단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다.

[51]

[52] 상기 화학식 I에서, " C_3-C_{12} 모노 또는 바이사이클로알킬"의 바람직한 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 등의 모노사이클로알킬 또는 이들 중 동일 내지 상이한 두개가 융합된 바이사이클로알킬 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[53] 상기 화학식 I에서, " C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴"의 바람직한 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 등의 모노사이클로알킬 또는 이들 중 동일 내지 상이한 두개 이상이 융합된 폴리사이클로알킬, 카보아릴(예컨대, 페닐 또는 나프틸) 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[54] 상기 화학식 I에서, "1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴"의 바람직한 예로는 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 퓨라닐, 피라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피리다지닐, 이소벤조피라닐, 크로멘닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 퓨리닐, 피롤리닐, 크로만닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[55] 상기 화학식 I에서, " C_4-C_{12} 사이클로알킬알킬"의 바람직한 예로는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 사이클로헵틸메틸, 사이클로옥틸메틸 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[56] 상기 화학식 I에서, 바람직하게는 X_2 는 탄소이고, X_1 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이다.

[57]

[58] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 및 비치환 또는 치환되고, 1-3개의 헤테로원자(바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자)를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 10원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴; 로 구성된 군에서 선택되거나, R_1, R_2, R_2, R_3 및 R_3, R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5원 내지 6원 카보사이클을 형성할 수도 있으나, 단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이

질소이면 R_4 는 존재하지 않는다.

- [59] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, Y는, R_9, R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 방향족 5원 내지 6원 카보사이클 또는 헤테로사이클(헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함)이고, 여기서 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [60] 바람직하게는 상기 화학식 I에서, R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 니트로; 카르복실산기; 및 비치환 또는 치환된 에스테르옥시 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나, 단, Y가 페닐인 경우에는 i) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 는 모두 수소가 아니고, Y가 피리디닐인 경우에는 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아니다.
- [61]
- [62] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 상기 화학식 I에서,
- [63] X_1, X_2 , 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1, X_2 , 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이고,
- [64] R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알콕시카르보닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일옥시; C_6-C_{12} 아릴; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택되며
- [65] [단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다],
- [66] R_1, R_2, R_3 및 R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5 내지 6원 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수도 있고,
- [67] R_5, R_6, R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$)를 형성할 수도 있고, R_7 및 R_8 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$)를 형성할 수도 있으며,
- [68] L은 카르보닐기($-C(=O)-$), 설포닐기($-S(=O)_2-$) 또는 티오닐기($-C(=S)-$)를 형성할 수 있으며,
- [69] Y는, R_9, R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{12} 모노 또는

- 폴리카보사이클릴; 및 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴 (헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함)로 구성된 군에서 선택되고,
- [70] 여기서 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 및 비치환 또는 치환된 C_3-C_7 에스테르옥시 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나,
- [71] 단, Y가 페닐인 경우에는 i) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 모두 수소가 아니고,
- [72] Y가 피리디닐인 경우에는 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아니다.
- [73]
- [74] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, 상기 화학식 I에서,
- [75] X_1, X_2 , 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1, X_2 , 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이고,
- [76] R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_5-C_6 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택되며
- [77] [단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다],
- [78] R_1, R_2, R_3, R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 질소 또는 산소가 1 내지 2 포함하는 6원 헤테로사이클 또는 페닐을 형성할 수도 있고,
- [79] R_5, R_6, R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 로 구성된 군에서 선택되며,
- [80] L은 카르보닐기($-C(=O)-$) 또는 티오닐기($-C(=S)-$)이며,
- [81] Y는, L의 결합 위치에 대해 파라 위치에 히드록시기를 갖고 나아가 할로젠 및 니트로 중에서 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 치환된, 페닐이다.
- [82]
- [83] 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 대표적인 예로는 다음과 같은 화합물이 언급될 수 있다:
- [84] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물1);
- [85] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물2);
- [86] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물3);

- [87] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 4);
- [88] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 5);
- [89] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 6);
- [90] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 7);
- [91] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 8);
- [92] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 9);
- [93] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 10);
- [94] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 11);
- [95] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온 (화합물 12);
- [96] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 13);
- [97] (3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 14);
- [98] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 15);
- [99] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 16);
- [100] (3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 17);
- [101] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 18);
- [102] (2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온 (화합물 19);
- [103] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-페닐-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 20);
- [104] 2,6-디클로로-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰닐)-페놀 (화합물 21);
- [105] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 22-1);

- [106] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 22-2);
- [107] 2,5-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-벤조산 (화합물 23);
- [108] (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 (화합물 24);
- [109] (7-브로모-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 25);
- [110] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 26);
- [111] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 27-1);
- [112] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 27-2);
- [113] (3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 28);
- [114] (3,5-디플루오로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 29);
- [115] (5-클로로-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 30);
- [116] (2,6-디클로로-피리딘-4-일)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 31);
- [117] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(6-히드록시-피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 32);
- [118] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 염산염 (화합물 33);
- [119] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 34);
- [120] 4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설포닐)-페놀 (화합물 35-1);
- [121] 2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설포닐)-페놀 (화합물 35-2);
- [122] (3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 36);
- [123] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 37);
- [124] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 38);
- [125] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일

-)-메탄온 (화합물 39);
- [126] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 40);
- [127] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 41);
- [128] 2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-1-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄온 (화합물 42);
- [129] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-메톡시-이소옥사졸-5-일)-메탄온 (화합물 43);
- [130] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-히드록시-이소옥사졸-5-일)-메탄온 (화합물 44);
- [131] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 45);
- [132] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 46);
- [133] 1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-1);
- [134] 1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-2);
- [135] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 48);
- [136] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 49);
- [137] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 50);
- [138] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온 (화합물 51);
- [139] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 52);
- [140] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 53);
- [141] 1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄온 (화합물 54);
- [142] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1-일)-메탄온 (화합물 55);
- [143] 4-[2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-옥소-에틸]-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (화합물 56);
- [144] 4-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (화합물

- 57);
- [145] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 58);
- [146] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,4-디하이드록시-피리미딘-5-일)-메탄온 (화합물 59);
- [147] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,6-디하이드록시-피리미딘-4-일)-메탄온 (화합물 60);
- [148] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 61);
- [149] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6,7-디하이드로-피리미도[4,5-b][1,4]옥사진-5-일)-메탄온 (화합물 62);
- [150] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 63);
- [151] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 64);
- [152] 4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴 (화합물 65);
- [153] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 66);
- [154] 1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온 (화합물 67);
- [155] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 68);
- [156] (4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 69);
- [157] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 70);
- [158] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 황산염 (화합물 71);
- [159] (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페놀레이트 소듐염 (화합물 72);
- [160] (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페놀레이트 포타슘염 (화합물 73);
- [161] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온 트리플루오로아세트산염 (화합물 74); 및
- [162] 1-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-피롤리딘-2-온(화합물 75).
- [163]

- [164] 상기 기술한 화합물들의 명명은 캠브리지 소프트(CambridgeSoft)의 CS ChemDraw Ultra 소프트웨어에서 제공하는 명명법(AutoNom version 2.1)에 준하여 기재하였다.
- [165]
- [166] 본 명세서에 있어서 용어 “비치환 또는 치환된”이란 비치환된 상태, 또는 하나 이상의 적절한 치환기, 예컨대 히드록시; 옥소 (=O); C₁-C₆ 알킬 또는 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시 또는 할로알콕시; C₁-C₆ 알카노일 또는 할로알카노일; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 모노- 또는 디(C₁-C₆)알킬아미노; 또는 카르복실산기 C₂-C₇ 알케닐; C₂-C₇ 알키닐; C₁-C₆ 히드록시알킬; 페닐; 인산기; N-옥사이드; 아마이드; C₁-C₆ 알킬아마이드; 알데히드; 하이드록사믹 산; C₁-C₆ 알킬설파이드; C₁-C₆ 알킬티오닐; C₁-C₆ 알킬설폰닐; C₁-C₆ 옥심알킬; C₁-C₆ 아미노알킬; C₃-C₈ 알킬카르보닐알킬; C₂-C₇ 알콕시카르보닐; C₂-C₇ 알카노일옥시; 등에 의해 치환된 상태를 의미한다.
- [167]
- [168] 다른 언급이 없는 한, 본 발명에서 언급된 알킬과 본 발명에서 언급된 다른 기(예를 들어 알콕시)의 알킬 잔기는, 선형 또는 분지쇄일 수 있다. 또한 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [169]
- [170] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 라세미체일 수 있으며, 이 라세미체는 통상의 분리방법에 의하여, 예컨대 순상 실리카겔(Merk, 0.040~0.063 mm과 0.063~0.200 mm)로 충전한 일반 컬럼크로마토그래피, 아민 실리카겔(chromatorex, 100~200 mesh)로 충전한 일반 컬럼크로마토그래피, 또는 역상으로 충전된 가압 분취용 컬럼크로마토그래피 장치(영린, SDV 30 plus)를 이용하여 그에 해당하는 용매, 바람직하게는 순상에서 헥산, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 메탄올을 혼합한 용매, 역상에서는 물과 아세토니트릴의 혼합액을 이용하는 방법에 의하여 각각의 이성질체로 분리될 수 있다.
- [171]
- [172] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들면, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산, 타르타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산 또는 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 또는 나프탈설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함되며, 아울러 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 염도 포함된다. 그밖에도 방향족 아미딘 유도체 또는 락탐 유도체가 속하는 기술분야에서 공지되어 사용되고 있는 다른 산 또는 염기와 염을 포함할 수도 있다. 이들은 통상 알려진 공정에 의하여 제조된다.

[173]

[174] 본 발명의 화합물은 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1)를 통한 요산 재흡수(reuptake) 억제제, 특히 선택적 억제제로 유용하다.

[175]

[176] 상기 화학식 I의 구조를 갖는 본 발명의 화합물들은 하기 기술하는 방법에 의거하여 제조할 수 있으며, 따라서 본 발명은 또한 이러한 화학식 I 화합물의 제조방법을 제공함을 목적으로 한다.

[177]

[178] 좀더 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 하기에서 설명하는 제조방법 1 내지 제조방법 5의 각각의 방법을 통하여 얻을 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[179]

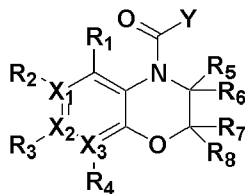
[180] 제조방법 1

[181] 상기 화학식 I에서 L이 -C(=O)-인 경우인 하기 화학식 II의 화합물은, 하기 화학식 VII의 화합물을 환원반응하여 하기 화학식 VI의 화합물을 수득하는 단계, 수득된 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 고리화반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계, 및 수득된 화학식 IV의 화합물과 화학식 III의 화합물을 펩타이드 결합반응시키는 단계를 포함하는 제조방법에 의하여 제조될 수 있다.

[182]

[183] [화학식 II]

[184]



[185]

[186] [화학식 III]

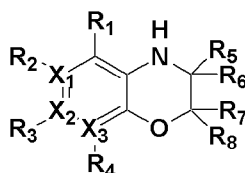
[187]



[188]

[189] [화학식 IV]

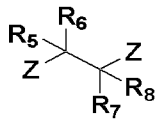
[190]



[191]

[192] [화학식 V]

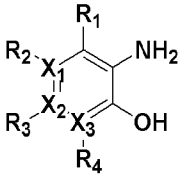
[193]



[194]

[195] [화학식 VI]

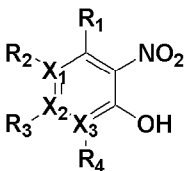
[196]



[197]

[198] [화학식 VII]

[199]



[200]

[201] 상기 화학식 II 내지 VII 에서,

[202] $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 및 Y는 앞서 화학식 I 에서 정의한 바와 같고,

[203] Z는 반응성 이탈기, 바람직하게는 히드록시 또는 할로젠을 나타낸다.

[204]

[205] 상기 제조방법 1을 아래에서 보다 구체적으로 설명한다.

[206]

[207] 출발물질로 사용된 화학식 VI 및 VII 의 화합물은 공지의 방법 (예컨대. 문헌 [*JOC.* 60, 1995, 5721-5725])을 참고하여 제조할 수 있으며, 또는 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck등 시약회사에서 구입할 수 있다.

[208]

[209] 화학식 VII 의 화합물을 환원하여 화학식 VI 의 화합물을 얻는 반응은 적절한 용매 및 환원촉매제와 수소가스의 존재하에 통상적인 방법에 따라 수행된다.

[210] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, N,N-디메틸

포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드, 아세토니트릴 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들 중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 메탄올, 에틸 아세테이트 와 테트라하이드로퓨란이 특히 바람직하다.

- [211] 반응에 첨가되는 환원제의 예로는 활성탄 상의 팔라듐(5w/w%), 활성탄 상의 팔라듐(10w/w%), 활성탄 상의 팔라듐히드록사이드(10w/w%), 라니-니켈 등과 같은 일반적인 환원촉매제를 들 수 있으며, 본 반응에 있어서는 활성탄 상의 팔라듐(10w/w%)이 바람직하다. 반응은 1시간 내지 24시간, 바람직하게는 18시간동안, 반응 온도는 0°C 내지 실온에서, 바람직하게는 실온에서, 수소압력은 대기압 내지 3기압, 바람직하게는 대기압 수소 분위기에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[212]

- [213] 다음 단계로, 상기 방법에 따라 수득된 화학식 VI 의 화합물에 대하여, 적절한 용매와 화학식 V 의 화합물과 염기 존재하에, 통상적인 방법에 따라 고리화반응을 수행한다.

- [214] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드, 아세토니트릴 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 아세토니트릴 과 N,N-디메틸 포름아마이드가 특히 바람직하다.

- [215] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속을 들 수 있으며, 본 반응에서는 탄산 칼륨이 바람직하다.

- [216] 고리화반응은 약 1시간 내지 24시간, 바람직하게는 18시간 동안, 실온 또는 사용 용매에 따라 실온 내지 환류상태, 바람직하게 환류상태 또는 실온 내지 150°C, 바람직하게는 100°C 가열 상태에서, 바람직하게는 N,N-디메틸 포름아마이드 용매하 100°C 가열 상태에서 수행된다.

[217]

- [218] 얻어진 화학식 IV의 화합물은, 화합물 V의 기질에 따라, 예를 들면 R_7 , R_8 이 결합된 탄소 원자와 함께 카르보닐($-C(=O)-$)를 형성한 케톤 구조인 경우, 적절한 용매와 환원제를 이용한 환원반응을 수행하여 화학식 IV에 속하는 또다른 화합물을 얻을 수 있다.
- [219] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드, 아세토니트릴 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 디메틸에테르와 톨루엔이 특히 바람직하다.
- [220] 또한, 환원제로는 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 보로 하이드라이드, 디보란, 디아이소부틸 알루미늄 하이드라이드, 보란-테트라하이드로퓨란 복합체, 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al), tetra-n-부틸 암모늄 보로 하이드라이드 등의 환원제를 들 수 있으며, 바람직하게는 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 tetra-n-부틸 암모늄 보로 하이드라이드를 사용하여, 반응 온도는 0°C에서 반응을 시작하고, 0°C 내지 150°C, 바람직하게는 실온 내지 50°C에서, 10분 내지 10시간, 바람직하게는 2시간동안 추가 반응을 진행하여 화학식 IV의 R_7 , R_8 이 환원된 화합물을 얻는다.
- [221]
- [222] 얻어진 화학식 IV의 화합물은, 화합물 V의 기질에 따라 메탈 금속촉매와 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck등 제약회사에서 구입할 수 있는 아릴보론산 또는 바이닐보론산과의 결합반응을 진행하여, 예를 들면 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 에 상기에 기술한 치환기가 도입된, 화학식 IV에 속하는 또 다른 화합물을 얻을 수 있다.
- [223] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드, 아세토니트릴 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 아세토니트릴과 물의 혼합액이 특히

바람직하다.

- [224] 또한, 반응에 사용되는 금속촉매로는 팔라듐 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐, 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐, 팔라듐 디클로라이드, (1,1-비스(디페닐포스피노)페로센) 팔라듐 디클로라이드, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드 등을 들 수 있으며, 본 반응에서는 팔라듐 아세테이트가 특히 바람직하다.
- [225] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속과 인산 칼륨을 들 수 있으며, 본 반응에서는 탄산 칼륨과 인산 칼륨이 바람직하다.
- [226] 반응 온도는 실온 내지 180°C, 바람직하게는 실온 내지 100°C에서, 1시간 내지 24시간, 바람직하게는 18시간동안 추가 반응을 진행하여 화학식 IV 의 R₁, R₂, R₃, R₄에 상기에 기술한 치환기를 도입된 또 다른 화합물을 얻을 수 있다.
- [227]
- [228] 다음으로, 화학식 III 의 화합물에 일반적인 할로젠화제, 바람직하게는 옥살릴클로라이드 또는 티오닐클로라이드를 첨가하여 형성된 반응물 또는 N,N-디메틸 아세트아마이드, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란의 용매에서 화학식 III 의 화합물과 일반적으로 펩타이드 결합반응에 사용하는 HATU, HBTU, BOP, PyBOP, EDC염산염, TBTU, HOBt, DEPBT, CDI 등을 사용하여 화학식 IV 의 화합물의 아민위치에 화학식 III 화합물을 펩타이드 결합시킴으로써 화학식 II 의 화합물을 얻는다. 화학식 III 의 화합물에 일반적인 할로젠화제를 첨가하여 형성된 반응물과의 반응시 화학식 III 화합물의 기질에 따라 유기염기가 사용될 수 있고, 이 경우 트리에틸아민이 바람직하게 사용되어 염기조건하에서 반응을 진행한다.
- [229] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드, 아세토니트릴 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 디클로로메탄 과 N,N-디메틸 아세트아마이드가 특히 바람직하다.

[230] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속을 들 수 있으며, 본 반응에서는 트리에틸아민이 바람직하다.

[231] 염기 조건하 반응은 10분 내지 10시간, 바람직하게는 2시간동안, 0°C 내지 60°C에서, 바람직하게는 실온에서 수행한다. 염기 조건이 없이 반응을 진행하는 경우 반응 시간은 1시간 내지 24시간, 바람직하게는 18시간 동안, 0°C에서 반응을 시작하여 실온 내지 60°C, 바람직하게는 실온에서 추가 반응이 수행된다.

[232]

[233] 상기 설명된 화학식 II의 화합물 제조방법은 후술하는 실시예에서 보다 구체적으로 설명된다.

[234]

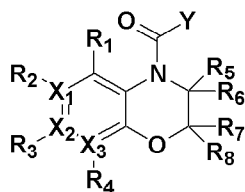
[235] 제조방법 2

[236] 상기 화학식 II의 화합물은, 하기 화학식 VII의 화합물을 할로젠화하여 하기 화학식 X의 화합물을 얻고, 수득된 화학식 X의 화합물을 하기 화합물 IX와 반응시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 얻거나, 하기 화학식 VII 화합물과 하기 화학식 IX 화합물을 Mitsunobu 반응시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 얻는 단계, 수득된 화학식 VIII의 화합물을 고리화하여 화학식 IV의 화합물을 얻는 단계, 및 수득된 화학식 IV의 화합물과 화학식 III의 화합물을 펩타이드 결합반응시키는 단계를 포함하는 제조방법에 의하여 제조될 수 있다.

[237]

[238] [화학식 II]

[239]



[240]

[241] [화학식 III]

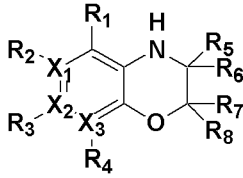
[242]



[243]

[244] [화학식 IV]

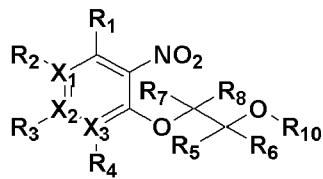
[245]



[246]

[247] [화학식 VIII]

[248]



[249]

[250] [화학식 IX]

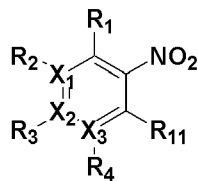
[251]



[252]

[253] [화학식 X]

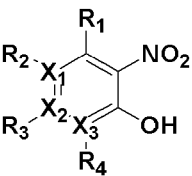
[254]



[255]

[256] [화학식 VII]

[257]



[258]

[259] 상기 화학식 II 내지 X 에서,

[260] $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 및 Y는 앞서 화학식 I 에서 정의한 바와 같고,[261] R_{10} 은 비수소 치환기로서, 바람직하게는 C_1 - C_4 알킬, 더 바람직하게는 메틸 또는 에틸기를 나타내고,[262] R_{11} 은 반응성 이탈기, 바람직하게는 할로젠을 나타낸다.

[263]

[264] 상기 제조방법 2를 아래에서 보다 구체적으로 설명한다.

[265]

- [266] 출발물질로 사용된 화학식 VII 및 IX 의 화합물은 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck 등 시약회사에서 구입할 수 있다.
- [267]
- [268] 화학식 XI 의 화합물을 할로젠화하여 화학식 X 의 화합물을 얻는 반응은 적절한 용매 및 할로젠화제의 존재하에 통상적인 방법에 따라 수행된다.
- [269] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드, 아세토니트릴 등의 극성용매를 들수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 아세토니트릴이 특히 바람직하다.
- [270] 반응에 첨가되는 할로젠화제의 예로는 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 옥시브로마이드, 포스포러스 펜타클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드와 같은 일반적인 할로젠화제를 들 수 있으며, 포스포러스 옥시클로라이드 가 바람직하다. 반응은 약 2시간 내지 6시간동안 80~100°C의 가열 조건하에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [271]
- [272] 다음 단계로, 상기 방법에 따라 수득된 화학식 X 의 화합물을 적절한 용매와 화합물 IX 과 염기의 존재하에 통상적인 방법에 따라 치환 반응을 수행한다.
- [273] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드 등의 극성용매를 들수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 테트라하이드로퓨란과 디에틸에테르가 특히 바람직하다.
- [274] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피퍼라진, N-메틸피퍼라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는

수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속을 들 수 있으며, 본 반응에서는 수소화 나트륨이 바람직하다.

- [275] 치환반응은 약 1시간 내지 6시간동안 실온조건하에서, 바람직하게는 1시간동안 실온 조건하에서 수행하여 화합물 IX 가 치환된 화학식 VIII 의 화합물을 얻는다.

[276]

- [277] 다르게는, 상기 화학식 VIII의 화합물은, 상기 화학식 VII와 상기 화학식 IX 를 통상적으로 알려진 Mitsunobu 축합반응시켜, 상기 화학식 X 를 거치는 공정없이 제조될 수 있다. 축합반응제로서 통상적으로 이용되는 트리페닐포스핀과 디에틸 아조디카르복실레이트(DEAD)를 이용할 수 있으나 이들 시약으로 제한되는 것은 아니며, 이들로부터 변형된 반응제의 사용도 가능하다.

- [278] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 테트라하이드로퓨란과 디에틸에테르가 특히 바람직하다.

- [279] 축합반응은 약 6시간 내지 18시간동안 0°C 또는 실온조건하에서, 바람직하게는 6시간동안 실온 조건하에서 수행한다.

[280]

- [281] 다음 단계로, 상기 방법에 따라 수득된 화학식 VIII 의 화합물을 적절한 용매와 니트로기 환원제와 산 존재하에 통상적인 방법에 따라 고리화반응을 수행한다.

- [282] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들 중 두 용매의 혼합한

용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 진한 염산, 초산 또는 그외 산에 해당하는 산성액과 같은 용매, 암모늄 수용액, 메탄올, 톨루엔 이 특히 바람직하다.

[283] 또한 환원제로는 제2 염화주석, 철, 아연, 활성탄 상의 팔라듐(5w/w%), 활성탄 상의 팔라듐(10w/w%), 활성탄 상의 팔라듐히드록사이드(10w/w%), 라니-니켈 등과 같은 일반적인 환원촉매제 등이 있으며, 본 반응에서는 제2 염화주석이 특히 바람직하다.

[284] 고리화반응은 약 1시간 내지 6시간동안 80~100°C의 가열 조건하에서, 바람직하게는 1시간동안 80°C의 가열 조건하에서 수행하여 고리화된 화학식 IV의 화합물을 얻는다.

[285]

[286] 얻어진 화학식 IV의 화합물은 필요한 경우, 예를 들면 R₇ 및 R₈ 이 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 카르보닐(-C(=O)-)를 형성한 케톤 구조인 경우, 적절한 용매와 환원제를 이용한 환원반응을 수행하여 화학식 IV에 속하는 또다른 화합물을 얻을 수 있다.

[287] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드 등의 극성용매를 들수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 디메틸에테르와 톨루엔 이 특히 바람직하다.

[288] 또한, 환원제로는 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 보로 하이드라이드, 디보란, 디아이소부틸 알루미늄 하이드라이드, 보란-테트라하이드로퓨란 복합체, 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al), tetra-n-부틸 암모늄 보로 하이드라이드 등의 환원제를 들 수 있으며, 바람직하게는 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 tetra-n-부틸 암모늄 보로 하이드라이드 를 사용하여, 반응 온도는 0°C에서 반응을 시작하고, 0°C 내지 150°C, 바람직하게는 실온 내지 50°C에서, 10분 내지 10시간, 바람직하게는 2시간동안 추가 반응을 진행하여 화학식 IV의 R₇, R₈ 이 환원된 화합물을 얻는다.

[289]

[290] 얻어진 화학식 IV의 화합물은 필요한 경우, 메탈 금속촉매와 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck등 시약회사에서 구입할 수 있는 아릴보론산 또는 바이닐보론산과의 결합반응을 진행하여 예를 들면 R₁, R₂, R₃, R₄에 상기에

기술한 치환기가 도입된, 화학식 IV 에 속하는 또다른 화합물을 얻을 수 있다.

[291] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매와 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매와 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, *tert*-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매와 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매와 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드 등의 극성용매를 들수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 아세토니트릴과 물의 혼합액이 특히 바람직하다.

[292] 또한, 반응에 사용되는 금속촉매로는 팔라듐 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 팔라듐 디클로라이드, (1,1-비스(디페닐포스피노)페로센) 팔라듐 디클로라이드, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드 등을 들수 있으며, 본 반응에서는 팔라듐 아세테이트 가 특히 바람직하다.

[293] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속과 인산 칼륨을 들 수 있으며, 본 반응에서는 탄산 칼륨과 인산 칼륨이 바람직하다.

[294] 반응 온도는 실온 내지 180°C, 바람직하게는 실온 내지 100°C에서, 1시간 내지 24시간, 바람직하게는 18시간동안 추가 반응을 진행하여 화학식 IV 의 R₁, R₂, R₃, R₄에 상기에 기술한 치환기를 도입한 또 다른 화합물을 얻을 수 있다.

[295]

[296] 다음으로, 화학식 III 의 화합물에 일반적인 할로젠화제, 바람직하게는 옥살릴클로라이드 또는 티오닐클로라이드에서 화학식 III 의 화합물과 일반적으로 펩타이드 결합반응에 사용하는 HATU, HBTU, BOP, PyBOP, EDC염산염, TBTU, HOBt, DEPBT, CDI 등을 사용하여 화학식 IV 의 화합물의 아민위치에 화학식 III 화합물을 펩타이드 결합시킴으로써 화학식 II 의 화합물을 얻는다. 화학식 III 의 화합물에 일반적인 할로젠화제를 첨가하여 형성된 반응물과의 반응시 화학식 III 화합물의 기질에 따라 유기염기가 사용될 수 있고, 이 경우 트리에틸아민 이 바람직하게 사용되어 염기조건하에서 반응을 진행한다.

[297] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을

사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, *tert*-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 디클로로메탄과 N,N-디메틸 아세트아마이드 가 특히 바람직하다.

[298] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속을 들 수 있으며, 본 반응에서는 트리에틸아민 이 바람직하다.

[299] 염기 조건하 반응은 10분 내지 10시간, 바람직하게는 2시간동안, 0°C 내지 60°C에서, 바람직하게는 실온에서 수행한다. 염기 조건이 없이 반응을 진행하는 경우 반응 시간은 1시간 내지 24시간, 바람직하게는 18시간 동안, 0°C에서 반응을 시작하여 실온 내지 60°C, 바람직하게는 실온에서 추가 반응이 수행된다.

[300]

[301] 상기 설명된 화학식 II의 화합물 제조방법은 후술하는 실시예에서 보다 구체적으로 설명된다.

[302]

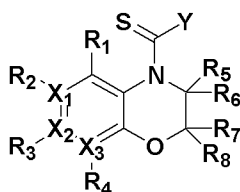
[303] 제조방법 3

[304] 상기 화학식 I 에서 L이 -C(=S)- 인 경우인 하기 화학식 XI 의 화합물은, 화학식 II 화합물을 로손시약과 반응시켜 제조될 수 있다.

[305]

[306] [화학식 XI]

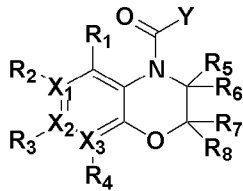
[307]



[308]

[309] [화학식 II]

[310]



[311]

[312] 상기 화학식 II 및 XI 에서,

[313] $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 및 Y는 앞서 화학식 I 에서 정의한 바와 같다.

[314]

[315] 상기 제조방법 3을 아래에서 보다 구체적으로 설명한다.

[316]

[317] 출발물질로 사용된 화학식 II 의 화합물은 상기에 기술한 것과 동일한 방법으로 얻을 수 있으며, 얻어진 화학식 II 화합물을 용매중에서, 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck 등에서 판매하는 로손시약과 반응하여 화학식 XI 의 화합물을 얻을 수 있다.

[318]

[319] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펍사이드 등의 극성용매를 들수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며, 본 반응의 용매로서는 테트라하이드로퓨란과 톨루엔이 특히 바람직하다. 반응은 예컨대 약 1시간 내지 24시간동안 0°C에서 150°C 조건하에서, 바람직하게는 18시간동안 120°C 조건하에서 수행하여, 화학식 XI의 화합물을 얻는다.

[320]

[321] 상기 설명된 화학식 XI 의 화합물 제조방법은 후술하는 실시예에서 보다 구체적으로 설명된다.

[322]

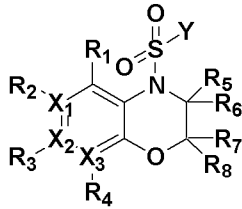
[323] 제조방법 4

[324] 상기 화학식 I 에서 L이 $-S(=O)_2-$ 인 경우인 하기 화학식 XII 의 화합물은, 화학식 IV 화합물을 화학식 XIII 의 화합물과 염기존재하에서 아마이드 결합반응시켜 제조될 수 있다.

[325]

[326] [화학식 XIII]

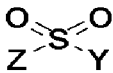
[327]



[328]

[329] [화학식 XIII]

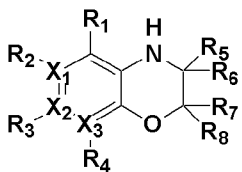
[330]



[331]

[332] [화학식 IV]

[333]



[334]

[335] 상기 화학식 IV, XII 및 XIII 에서,

[336] X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 Y는 앞서 화학식 I 에서 정의한 바와 같고,

[337] Z는 반응성 이탈기, 바람직하게는 할로젠을 나타낸다.

[338]

[339] 상기 제조방법 4를 아래에서 보다 구체적으로 설명한다.

[340]

[341] 출발물질로 사용된 화학식 IV 의 화합물은 상기에 기술한 것과 동일한 방법으로 얻을 수 있으며, 얻어진 화학식 IV 화합물을 용매중에서 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck 등에서 판매하는 화학식 XIII 의 화합물과 염기존재하에서 아마이드 결합반응하여 화학식 XII 의 화합물을 얻을 수 있다.

[342]

[343] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세트니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드,

디메틸 설펡사이드 등의 극성용매를 들 수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 디클로로메탄과 테트라하이드로퓨란 이 특히 바람직하다.

[344] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘, 4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속을 들 수 있으며, 본 반응에서는 트리에틸아민 이 바람직하다.

[345] 아마이드 결합반응은 약 10분 내지 8시간동안 0°C 에서 60°C 조건하에서, 바람직하게는 2시간동안 실온 조건하에서 수행하여 화학식 XIII의 화합물을 얻는다.

[346]

[347] 상기 설명된 화학식 XII 의 화합물 제조방법은 후술하는 실시예에서 보다 구체적으로 설명된다.

[348]

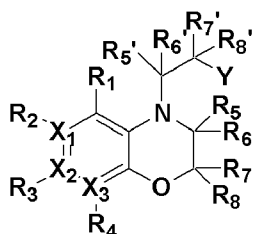
[349] 제조방법 5

[350] 상기 화학식 I 에서 L이 알킬카르보닐 또는 카르보닐알킬인 경우인 하기 화학식 XIV 의 화합물은, 화학식 IV 화합물을 화학식 XV 의 화합물과 염기존재하에서 알킬화반응하여 제조될 수 있다.

[351]

[352] [화학식 XIV]

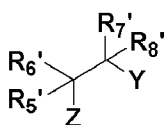
[353]



[354]

[355] [화학식 XV]

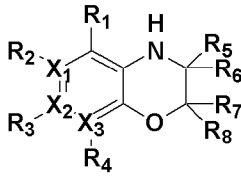
[356]



[357]

[358] [화학식 IV]

[359]



[360]

[361] 상기 화학식 IV 내지 XV 에서,

[362] $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 및 Y는 앞서 화학식 I 에서 정의한 바와 같고,

[363] Z는 반응성 이탈기, 바람직하게는 할로젠을 나타내며,

[364] R_5, R_6, R_7 , 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C_2-C_7 알카노일; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$) 또는 티오닐기($C=S$)를 형성할 수도 있고, R_7 및 R_8 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$) 또는 티오닐기($C=S$)를 형성할 수도 있다.

[365]

[366] 상기 제조방법 5를 아래에서 보다 구체적으로 설명한다.

[367]

[368] 출발물질로 사용된 화학식 IV의 화합물은 상기에 기술한 것과 동일한 방법으로 얻을 수 있으며, 얻어진 화학식 IV 화합물과 용매중에서, 공지된 방법으로 제조된 화학식 XV 의 화합물 또는 상업적으로 Sigma Aldrich, Merck 등에서 판매하는 화학식 XV 의 화합물을 염기존재하에서 알킬화반응하여 화학식 XIV 의 화합물을 얻을 수 있다.

[369]

[370] 이때, 용매로는 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 것을 사용할 수 있으며, 바람직한 용매의 예로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임등의 에테르계열 용매 또는 벤젠, 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계열 용매 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화탄화수소계열 용매 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 등의 알코올계열 용매 또는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등의 에스테르계열 용매 또는 아세톤, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아마이드, N,N-디메틸 아세트아마이드, 디메틸 설펝사이드 등의 극성용매를 들수 있으며, 이들중 두 용매의 혼합한 용매의 사용도 가능하며. 본 반응의 용매로서는 디클로로메탄과 테트라하이드로퓨란 이 특히 바람직하다.

[371] 또한, 반응에 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-메틸아미노피리딘,

4-메틸몰포린, 피페라진, N-메틸피페라진 등의 유기염기 계열 또는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 등의 수산화 알칼리 금속 계열 또는 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등의 수소화 알칼리 금속 또는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등의 탄산 알칼리 금속 계열 또는 탄산 수소 나트륨, 탄산 수소 칼륨 등의 탄산 수소 알칼리 금속을 들 수 있으며, 본 반응에서는 트리에틸아민이 바람직하다.

[372] 알킬화 반응은 약 10분 내지 8시간동안 0°C에서 60°C 조건하에서, 바람직하게는 2시간동안 실온 조건하에서 수행하여, 화학식 XIV의 화합물을 얻는다.

[373]

[374] 상기 설명된 화학식 XIV의 화합물 제조방법은 후술하는 실시예에서 보다 구체적으로 설명된다.

[375]

[376] 한편, 상술한 바와 같은 본 발명의 화학식 I의 화합물은 우수한 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1) 억제활성을 가진다. 따라서 본 발명은 또한, 활성성분으로서 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체화학적 이성체, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[377]

[378] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 수용체, 결합제, 안정화제 및/또는 희석제와 활성성분으로서 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체화학적 이성체를 혼합하여 제조될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 주사액의 형태로 제조할 경우, 약제학적으로 허용되는 완충액, 용해 보조제 및/또는 등장제를 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체화학적 이성체와 혼합할 수 있다.

[379]

[380] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 강력한 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1) 억제활성을 나타내기 때문에 고요산 혈증, 예컨대 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절염, 통풍결절, 통풍신병증과 같은 통풍 질환, 신장염, 만성 신장 기능 부전, 신장결석, 요독증, 요로결석 및 요산과 관계있는 질환, 예컨대 고지혈증, 허혈성 심질환, 심근경색, 뇌경색, 뇌혈관 질환, 당뇨, 고혈압 등의 치료 또는 예방에 유용하다.

[381]

[382] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여에 적합한 약학 제제의 형태로 제조될 수 있다. 상기 약학 제제는 산제, 입제, 정제, 캡슐, 시럽 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있으며; 또는 그의 용액, 유제 또는 현탁액을 이용하여 주사액 형태로 비경구 투여될 수 있다.

[383]

[384] 투여량 및 투여 시간은 환자의 질환, 상태, 연령, 체중 및 투여 형태에 따라 달라질 수 있으며, 상기 조성물은 성인에 있어서, 매일 0.1~2,000mg, 바람직하게는 1~200mg 을 1회에 또는 수회로 나누어서 투여할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

유리한 효과

[385] 본 발명에 따른 신규 헤테로사이클 유도체 화합물은, 종래의 휴먼 유레이트 음이온 트랜스포터 1 (hURAT1) 활성 저해제와 비교해서 강한 hURAT1 저해활성을 나타내고, 시토크롬 P450 (CYP450)에 대한 약물-약물간 상호 작용이 없으며, 유기 음이온 트랜스포터간의 선택성을 보이고, 보다 높은 용해도와 대사 안정성을 가짐으로써 유효한 약물 동태를 나타내어 저용량과 저투여 횟수가 가능하다. 마우스 또는 랫드의 소동물 및 원숭이 대동물 모델을 이용한 약물의 동태(Pharmacokinetic)를 종래의 약물인 벤즈브로마론(Benzbromarone) 및 선행특허 WO2006/057460의 화합물과 비교 분석한 결과 본 발명의 헤테로사이클 유도체가 우수한 결과를 보였다. 더불어, 요중으로의 약물배설 실험 결과에서도 종래의 약물보다 우수한 결과를 보여 신장으로의 약물이동이 용이함을 확인하였다.

[386]

[387] 따라서, 본 발명에 따른 신규 헤테로사이클 유도체 및 그를 포함하는 약제학적 조성물은, 고요산 혈증, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절염, 통풍결절, 통풍신병증, 신장염, 만성 신장 기능 부전, 신장결석, 요독증, 요로결석, 및 혈중내 요산증가와 함께 동반되는 합병증세로 보고된 고지혈증, 허혈성 심질환, 심근경색, 동맥경화증, 뇌경색, 뇌혈관 질환, 당뇨병, 고혈압 등의 치료 또는 예방에 있어서, 종래의 약물보다 우수한 효과를 나타낼 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[388] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 하나의 예시일 뿐, 어떤 식으로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[389] 이하 실시예에서 기술한 화합물들의 명명은 캠브리지 소프트(CambridgeSoft)의 CS ChemDraw Ultra 소프트웨어에서 제공하는 구조를 이용한 명명법(AutoNom version 2.1)에 준하여 기재하였다.

[390] 실시예 1)

[391] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리딘[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물1)의 합성

[392]

[393] a) 3-아미노-피리딘-2-올의 합성

[394] 500ml 플라스크 내에서 3-니트로-피리딘-2-올(1g, 71.4mmol)을

메탄올(200ml)에 녹인 후, 10% 활성탄 상의 팔라듐(100mg, 10w/w%)을 넣었다. 수소풍선을 사용하여 플라스크 내의 분위기를 수소 분위기로 치환한 후 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 결과액을 셀라이트에서 여과한 다음 감압하에서 증류하여 흰색의 고체(800mg, 정량적 수율)를 얻었다.

[395]

[396] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 6.78\text{--}6.73$ (m, 2H), 6.23 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H).
MS(ESI); 111.1(M^++1).

[397]

[398] b) 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[399] 환류장치가 구비된 20ml 플라스크에 3-아미노-피리딘-2-올(300mg, 2.72mmol)을 넣었다. 아세토니트릴(27ml)로 묶힌 다음 실온에서 클로로아세틸 클로라이드(0.24ml, 3.0mmol)를 천천히 적가하였다.

[400] 여기에 탄산 칼륨(940mg, 6.80mmol)를 넣은 후 100°C까지 가열하여 환류하였다. 15시간후 아세토니트릴을 증류한 다음, 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류해 흰색의 고체(113mg, 28%)를 얻었다.

[401]

[402] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.79$ (dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 5.0Hz, 1H), 4.82(s, 2H).
MS(ESI); 151.1(M^++1).

[403]

[404] c) 2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[405] 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(113mg, 0.75mmol)을 테트라하이드로퓨란(3.5ml)에 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 여기에, 테트라하이드로퓨란에 1.0 M 농도로 녹아 있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(1.5ml, 1.5mmol)를 천천히 적가하였다. 실온에서 2시간동안 교반한 후, 물 0.1ml, 10% 수산화 나트륨 수용액 0.2ml, 물 0.3ml를 순서대로 넣으며 교반하였다. 침전물을 여과한 후 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류해 무색액체(90mg, 88%)를 얻었다.

[406]

[407] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.35$ (dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 4.6Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.25 (m, 2H).
MS(ESI); 136.9(M^++1).

[408]

[409] d)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-

메탄올 의 합성

- [410] 3,5-디브로모-4-히드록시-벤조산(65mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸 아세트아마이드(1.5ml)에 녹인 후 -5°C로 냉각하였다. 티오닐클로라이드(0.024ml, 0.33mmol)을 넣고 -5°C에서 30분간 교반하였다. N,N-디메틸 아세트아마이드(0.7ml)에 녹인 2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 적가한 후 -5°C에서 20분간 교반하고, 이어서 실온에서 15시간 교반하였다. 물을 넣고 디클로로메탄으로 추출한 다음, 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=1:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 옅은 노란색의 고체(28mg, 31%)를 얻었다.
- [411]
- [412] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): δ = 10.58 (s, 1H), 7.93 (dd, J=4.6Hz, 1.5Hz, 1H), 7.81-7.55 (m, 3H), 6.92 (dd, J=8.0Hz, 4.6Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.87 (m, 2H).
MS(ESI): 412.9(M⁺+1).
- [413]
- [414] 실시예 2)
- [415] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올 (화합물2)의 합성
- [416]
- [417] a) 3-아미노-피리딘-4-올 의 합성
- [418] 1000ml 플라스크 내에서 3-니트로-피리딘-4-올(11.6g, 82.8mmol)을 메탄올(800ml)에 녹인 후 10% 활성탄 상의 팔라듐(1.2g, 10w/w%)을 넣었다. 수소풍선을 사용하여 플라스크 내의 분위기를 수소 분위기로 치환한 후 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응액을 셀라이트에서 여과한 다음 감압하에서 증류해 흰색의 고체(9.4g, 정량적 수율)를 얻었다.
- [419]
- [420] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 7.34 (dd, J=6.5Hz, 1.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.99 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90-2.90 (br s, 1H).
MS(ESI): 111.1(M⁺+1).
- [421]
- [422] b) 4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 의 합성
- [423] 환류장치가 구비된 500ml 플라스크에 3-아미노-피리딘-4-올(7.8g, 71mmol)을 넣었다. N,N-디메틸 포름아마이드(350ml)로 묽힌 다음 실온에서 클로로아세틸 클로라이드(6.2ml, 78mmol)를 천천히 적가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 탄산 칼륨(24g, 177mmol)를 넣은 후 100°C까지 가열하여 환류하였다. 40시간 후 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂

SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류하였다. 잔사를 에틸 아세테이트와 n-헥산 용매를 이용한 재결정법으로 정제하여 흰색의 고체(5.6g, 53%)를 얻었다.

[424]

[425] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10.90 (s, 1H), 8.06–8.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.71 (s, 2H).
MS(ESI); 150.8(M⁺+1).

[426]

[427] c) 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진 의 합성

[428] 4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온(4.3g, 28mmol)을 테트라하이드로퓨란(140ml)에 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 여기에, 테트라하이드로퓨란에 1.0 M 농도로 녹아 있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(57ml, 57mmol)를 천천히 적가하였다. 실온에서 2시간동안 교반한 후, 물 1.4ml, 10% 수산화 나트륨 수용액 2.8ml, 물 4.2ml를 순서대로 넣으며 교반하였다. 침전물을 여과한 후 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 무색의 액체(3.5g, 91%)를 얻었다.

[429]

[430] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.67 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.25–3.80 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H).
MS(ESI); 136.8(M⁺+1).

[431]

[432] d)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 의 합성

[433] 10ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(100mg, 0.73mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(240mg, 0.73mmol)를 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.51ml, 3.7mmol)을 넣고 실온에서 5시간동안 교반하였다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고, 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적 화합물 2를 흰색의 고체(190mg, 61%)로 얻었다.

[434]

[435]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.30$ (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.87 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).
MS(ESI); 426.8(M^++1).

[436]

[437] 실시예 3)[438] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 3)의 합성

[439]

[440] 20ml 플라스크에 실시예 2로부터 얻어진 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(310mg, 0.72mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C 로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(4.3ml, 4.3mmol)을 넣고, 0°C 에서 10시간 동안 교반하였다. n-헥산 용매를 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 메탄올을 이용한 재결정법으로 정제하여 목적 화합물 3을 흰색의 고체(130mg, 43%)로 얻었다.

[441]

[442] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 9.02$ (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 7.82 (s, 2H), 7.53 (d, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 4.57 (m, 2H), 3.99 (m, 2H).
MS(ESI); 412.8(M^++1).

[443] 원소분석(Elementary Analysis): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HBr}$ C, 34.47; H, 2.26; N, 5.63

[444]

[445] 실시예 4)[446] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(화합물 4)의 합성

[447]

[448] 실시예 3을 통해 얻어진 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염(45mg, 0.091mmol)을 물(5ml)에 첨가하고, 포화탄산 수소 나트륨을 이용하여 중화(pH=7)시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출액을 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류하여 얻은 고체를 디클로로메탄:n-헥산 하에서 재결정하여 목적화합물 4를 흰색의 고체(20mg, 53%)로 얻었다.

[449]

[450] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10.63$ (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.74 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 2H), 6.95 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.40 (m, 2H), 3.90-3.92 (m, 2H).
MS(ESI); 412.8(M^++1).

[451] 원소분석(Elementary Analysis): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ C, 40.83; H, 2.46; N, 6.52

[452]

[453] 실시예 5)[454] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 (화합물5)의 합성

[455]

[456] a) 2,2-디메틸-N-피리딘-4-일-프로피온아마이드의 합성

[457] 4-피리딜아민(2g, 21.3mmol)을 디클로로메탄(20ml)에 녹인 후 실온에서 피바로일 클로라이드(3.1ml, 25.6mmol)와 트리에틸아민(8.9mg, 63.9mmol)을 차례로 적가하였다. 반응용액을 실온에서 15시간 교반한 후 물을 적가하여 반응을 종결하였다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출한 다음 추출액을 포화식염수(50ml)로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고, 감압하에서 증류하였다. 잔사를 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적 화합물을 흰색의 고체로 (3.6g, 95%) 얻었다.

[458]

[459] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 8.47 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.52 (d, J=6.0Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

[460]

[461] b) N-(3-히드록시-4-피리딘일)-2,2-디메틸-프로피온아마이드의 합성

[462] 2,2-디메틸-N-피리딘-4-일-프로피온아마이드(1.6g, 8.977mol)를 질소 분위기 하에서 무수 테트라하이드로퓨란(20ml)에 녹인 후 -78°C로 냉각한 다음, n-헥산 용액내의 2.5M n-부틸 리튬(n-BuLi)(9ml, 22.443mmol)을 적가하고, 0°C에서 2.5시간 동안 노란색의 결정이 생성될 때까지 교반하였다. 반응액을 다시 -78°C로 냉각한 다음 트리메틸보론(2.5ml, 22.443mmol)을 10분 동안 적가한 후 천천히 0°C까지 온도를 올리고, 2시간동안 교반 후 반응액에 아세트산(1.9ml)과 30%w/w 과산화수소수를 0°C에서 적하하고, 30분동안 교반한 후 반응액에 물(1ml)를 적가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 넣어 묽힌 반응용액을 감압하에서 증류한 후 잔사를 물과 10% 이소프로판올/클로로포름을 이용하여 추출한 다음 추출액을 활성탄으로 처리하고, 여과액을 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류하였다. 잔사를 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체를 (1.16g, 67%) 얻었다.

[463]

[464] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 1.35 (s, 9H).

[465]

[466] c) 4-아미노-3-피리딘올의 합성

[467] 실온에서 3N 염산 용액에

N-(3-히드록시-4-피리딘일)-2,2-디메틸-프로피온아마이드(1.15g, 5.921mmol)을 적가한 혼탁액을 90°C로 가열한 후 18시간 동안 교반하고, 반응액을 0°C로 냉각한 후 6N 수산화 나트륨 용액을 적가하여 중화시키고 감압하에서 증류 건조하였다. 잔사를 메탄올 용액에 용해시킨후 여과액을 감압하에서 증발시켜 얻은 고체를 다시 에탄올 용액에 용해시키고, 여과 감압하여 흰색 고체(660mg, 정량적 수율)를 얻었다.

[468]

[469] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.42$ (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.67 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H).

[470]

[471] d) 1H-피리도[3,4-b][1,4]-옥사진-2-온의 합성

[472] 4-아미노-3-피리딘올(650mg, 5.904mmol)을 질소 분위기 하에서 무수

N,N-디메틸 포름아마이드(15ml)에 녹이고, 실온에서 클로로아세틸 클로라이드(0.52ml, 6.494mmol) 용액을 적가하고 30분 동안 교반한 후, 실온에서 탄산 칼륨(2.0g, 14.760mmol)를 적가하고, 반응액을 100°C로 가열하여 18시간동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 물을 가하여 반응을 종결하고, 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류시켜 얻은 흰색고체를 에틸 아세테이트/n-헥산으로 재결정하여 흰색 고체(520mg, 59%)를 얻었다.

[473]

[474] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.05$ (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.68 (s, 2H).
MS(ESI); 150.9(M^++1).

[475]

[476] e) 2,3-디하이드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]-옥사진의 합성

[477] 1H-피리도[3,4-b][1,4]-옥사진-2-온 (510mg, 3.397mmol)을 질소 분위기 하에서 무수 테트라하이드로퓨란(20ml)에 녹인후 0°C로 냉각한 다음, 여기에 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(6.8ml, 6.794mmol)을 적가하고 30분 동안 교반한 후 실온으로 온도를 올리고 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 다시 0°C로 냉각한 다음 물(0.25ml), 10% 수산화 나트륨(0.5ml)과 물(0.8ml)를 차례로 적가하고 실온에서 격렬하게 1시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 과량의 에틸 아세테이트로 세척후 여과액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류시켜 흰색의 고체(300mg, 65%)를 얻었다.

[478]

[479] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, J =5.8Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.46 (d, J =5.8Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.34 (m, 2H).
MS(ESI); 136.7(M^+ +1)

[480]

[481] f)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온의 합성

[482] 실시예 2의 d)와 동일한 방법으로

2,3-디하이드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]-옥사진(180mg, 0.587mmol)와 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(193mg, 0.587mmol)를 반응시켜 목적화합물 5인 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온을 흰색의 고체로 (85mg, 34%) 얻었다.

[483]

[484] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J =5.7Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.56 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.86 (m, 5H).
MS(ESI); 426.9(M^+ +1).

[485]

[486] 실시예 6)

[487] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물6)의 합성

[488]

[489] 실시예 3과 동일한 방법으로

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(60mg, 0.140mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(0.84ml, 0.840mmol)를 반응시킨 후, 포화 탄산 수소 나트륨을 이용하여 반응액을 중화(pH=7)시키고 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하여 얻은 고체를 디클로로메탄:n-헥산 하에서 재결정하여 목적화합물 6인 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온을 흰색의 고체(28mg, 48%)로 얻었다.

[490]

[491] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 10.74 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J =5.7Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.41 (d, J =5.7Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).
MS(ESI); 412.9(M^+ +1).

[492]

[493] 실시예 7)

[494] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물7)의 합성

[495]

[496] a) 3-아미노-6-메틸-피리딘-2-올의 합성

[497] 6-히드록시-5-니트로-2-피콜린(500mg, 3.247mmol)을 메탄올:디클로로메탄(5:1, 60ml)에 녹인 후 10% 팔라듐 활성탄을 서서히 첨가하고, 실온에서 수소를 가하며 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 이용하여 여과한 후 감압 증류하여 정량적으로 흰색 고체(400mg)를 얻었다.

[498]

[499] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.67$ (br s, 1H), 6.57 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.20 (br s, 2H), 2.25 (s, 3H).
MS(ESI); 125.1(M^++1).

[500]

[501] b) 6-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[502] 실시예 5의 d)와 동일한 방법으로 3-아미노-6-메틸-피리딘-2-올(400mg, 3.222mmol)을 클로로아세틸 클로라이드(0.26ml, 3.222mmol)와 반응시켜 목적화합물 6-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(230mg, 44%)을 얻었다.

[503]

[504] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.37$ (s, 1H), 7.10 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).
MS(ESI); 165.1(M^++1).

[505]

[506] c) 6-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[507] 실시예 5의 e)와 동일한 방법으로
6-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(230mg, 1.401mmol)을 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(3.0ml, 3.082mmol)과 반응시켜 목적화합물 6-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색고체(160mg, 76%)로 얻었다.

[508]

[509] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 6.79$ (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).
MS(ESI); 151.1(M^++1).

[510]

[511] d)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사

진-1-일)-메탄온 의 합성

[512] 실시예 1의 d)와 동일한 방법으로

6-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(50mg, 0.333mmol), 티오닐클로라이드(53ul, 0.733mmol)와 3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일 클로라이드(197mg, 0.666mmol)를 반응시켜 목적화합물 8인 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온을 흰색의 고체로 (40mg, 28%) 얻었다.

[513]

[514] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 10.42(br s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.15(s, 3H)
MS(ESI): 426.9(M^+ +1).

[515]

[516] 실시예8)

[517] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물8)의 합성

[518]

[519] a) 3-아미노피리딘-4-올 의 합성

[520] 실시예 2의 a)와 동일한 방법으로 3-니트로피리딘-4-올(3.0g, 21mmol)을 팔라듐/활성탄에서 환원시켜 3-아미노피리딘-4-올(2.4g, 정량적 수율)를 얻었다.

[521]

[522] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 7.35(dd, J =6.9Hz, 1.5Hz, 1H), 7.13 (d, J =1.5Hz, 1H), 6.00 (d, J =6.9Hz, 1H), 4.53 (br s, 3H).
MS(ESI): 111.1(M^+ +1).

[523]

[524] b) 2,2-디메틸-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 의 합성

[525] 실시예 2의 b)와 동일한 방법으로 3-아미노피리딘-4-올(300mg, 2.7mmol)을 2-브로모-2-메틸-프로피오닐 브로마이드(0.37ml, 3.0mmol)와 반응시켜 2,2-디메틸-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (122mg, 25%)를 얻었다.

[526]

[527] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 10.84 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H), 6.96 (d, J =5.4Hz, 1H), 1.44 (s, 6H).
MS(ESI): 179.0(M^+ +1).

[528]

[529] c) 2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진의 합성

[530] 실시예 2의 c)와 동일한 방법으로

2,2-디메틸-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온(120mg, 0.67mmol)을 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄

하이드라이드(1.4ml, 1.4mmol)와 반응시켜,
2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(110mg, 정량적 수율)을 얻었다.

[531]

[532] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.95$ (s, 1H), 7.86 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).
MS(ESI); 165.0(M^++1).

[533]

[534] d)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온의 합성

[535] 실시예 2의 d)와 동일한 방법으로
2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(60mg, 0.36mmol)을
3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(120mg, 0.36mmol)와 반응시켜
목적화합물
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(73mg, 44%)을 얻었다.

[536]

[537] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.36$ (br s, 1H), 8.17 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.83 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (br s, 2H), 1.4 (s, 6H).
MS(ESI); 454.9(M^++1).

[538]

[539] e)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온의 합성

[540] 실시예 6과 동일한 방법으로
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(70mg, 0.15mmol)을 1M 용액의 보론 트리브로마이드(0.9ml, 과량)와 반응시켜 목적화합물 9인
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(33mg, 49%)을 얻었다.

[541]

[542] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10.71$ (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.92 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.73 (br s, 2H), 1.26 (s, 6H).
MS(ESI); 440.9(M^++1).

[543]

[544] 실시예9)

- [545] (7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물9)의 합성
- [546]
- [547] a) 7-사이클로프로필-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온 의 합성
- [548] 10ml 플라스크에 7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(400mg, 1.746mmol)과 사이클로프로필 보론산(165mg, 1.921mmol)과 팔라듐 아세테이트(39.1mg, 0.174mmol)과 트리페닐포스핀(91.5mg, 0.349mmol) 그리고, 탄산 칼륨(482.6mg, 3.492mmol)을 넣고 아세토니트릴/물(6/1, 4.2ml/0.9ml) 혼합용매로 녹였다. 반응 용액을 마이크로웨이브(100W) 장치하에서 60분간 100°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소금물로 씻었다. 추출액을 무수 마그네슘 설페이트 (MgSO₄) 로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄과 에틸 아세테이트 용매로 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 트리페닐 포스폭사이드가 포함된 혼합물 (40mg, 0.8%)을 얻었다.
- [549]
- [550] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): δ = 8.95 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 1.80-1.87 (m, 1H), 0.64-0.99 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H).
- [551]
- [552] b) 7-사이클로프로필 -2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 의 합성
- [553] 7-사이클로프로필-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(40mg, 0.052mmol)을 질소분위기 하에서 1ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 0°C로 냉각한 다음 테트라하이드로퓨란(THF)에 1.0 M 농도로 녹아 있는 리튬 알루미늄 하이드라이드 용액 (0.1ml, 0.104mmol)을 적가하고 실온에서 5시간 동안 교반한다. 반응액에 물(0.3ml)를 적가한다. 반응액을 감압 하에서 증류시켜 7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진과 트리페닐 포스폭사이드가 포함된 혼합물의 흰색 고체(10mg)를 얻었다.
- [554]
- [555] c)
(7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-메탄온 의 합성
- [556] 10ml 플라스크에 7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(10mg, 0.057mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(28mg, 0.085mmol)를 넣고 디클로로메탄(1.2ml)으로 녹였다. 0°C로 냉각시킨 후 트리에틸아민(0.04ml, 0.285mmol)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 마그네슘설페이트(MgSO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는

에틸 아세테이트와 헥산 용매로 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색 고체(9.0mg, 33%)로 목적화합물을 얻었다.

[557]

[558] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.86$ (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.43–4.47 (m, 2H), 3.95–3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.73–1.82 (m, 1H), 0.85–0.91 (m, 2H), 0.39–0.45 (m, 2H).

[559]

[560] d)

(7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온의 합성

[561]

10ml 플라스크에 (7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-메탄온(9.0mg, 0.019mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(0.2ml*2, 0.203mmol)을 넣고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 1N NaOH로 pH를 6으로 맞춘 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류하였다. 생성된 고체에 디클로로메탄을 넣고 30분간 교반한 후 여과하여 흰색 고체(6.7mg, 84%)를 얻었다.

[562]

[563] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10.59$ (s, 1H), 7.78 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.35–4.38 (m, 2H), 3.82–3.84 (m, 2H), 1.79–1.81 (m, 1H), 0.80–0.86 (m, 2H), 0.28–0.39 (m, 2H).
MS(ESI): 452.8 (M^++1).

[564]

[565] 실시예 10)

[566] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염(화합물 10)의 합성

[567]

[568] a)

(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온의 합성

[569]

10ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(150mg, 1.102mmol)과 3-클로로-4-메톡시-벤조일 클로라이드(249mg, 1.212mmol)을 넣고 디클로로메탄(DCM)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.77ml, 5.510mmol)을 넣고 실온에서 2시간동안 교반하였다. 1N 염산용액으로 중화시킨 후

디클로로메탄(DCM)으로 추출한 다음 추출액을 무수 마그네슘 설페이트 (MgSO₄) 로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 에틸 아세테이트 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 아이보리색의 고체(238mg, 71%)를 얻었다.

[570]

[571] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 8.39(br, 1H), 8.07(d, J=5.7Hz, 1H), 7.66(d, J=2.3Hz, 1H), 7.55(dd, J=1.9Hz, 8.4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=5.7Hz, 1H), 4.40(m, 2H), 3.92(s, 5H)
MS(ESI): 305(M⁺+1)

[572]

[573] b)

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염의 합성

[574] 10ml 플라스크에

(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(100mg, 0.328mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(2.0mL, 1.969mmol)를 넣고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 용매를 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 디클로로메탄을 이용한 재결정법으로 정제하여 흰색의 고체(45mg, 47%)를 얻었다.

[575]

[576] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 11.03 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=1.5Hz, 8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.01 (m, 2H).
MS(ESI): 291.2(M⁺+1).

[577]

[578] 실시예 11)

[579] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염(화합물 11)의 합성

[580]

[581] a)

(3-브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온의 합성

[582] 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(50mg, 0.37mmol)과 3-브로모-4-메톡시-벤조산(102mg, 0.44mmol)의 혼합물에 포스포러스 옥시클로라이드(2ml)를 넣고 100°C에서 12시간 교반시켰다. 반응액을 0°C로 냉각하고 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 8-9로 중화한 후 에틸 아세테이트를

이용하여 추출한 다음 추출액을 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 n-헥산:디클로로메탄=1:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(38mg, 51%)를 얻었다.

[583]

[584] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.19$ (s, 1H), 8.12 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 6.91–6.81 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).

[585]

[586] b)

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염의 합성

[587] 실시예 3과 동일한 방법으로

(3-브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(30mg, 0.086mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(0.86ml, 0.86mmol)를 반응시켜 목적화합물

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염을 (26mg, 72%)으로 얻었다.

[588]

[589] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.1$ (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.54–7.44 (m, 2H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.01 (m, 2H).

MS(ESI); 335.1(M^++1).

[590]

[591] 실시예 12)

[592] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온 (화합물12)의 합성

[593]

[594] a)

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온의 합성

[595] 50ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(1.0g, 7.34mmol)과 3-트리플루오로메틸-4-메톡시-벤조일 클로라이드(2.1g, 8.80mmol)를 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(2.0ml, 14.68mmol)을 넣고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 반응을 종결한 후 유기층을 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척하였다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서

증류하였다. 잔사는 에틸 아세테이트:n-헥산=2:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 고체(1.19g, 80%)를 얻었다.

- [596] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.1Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (m, 2H).
MS(ESI): 339.0(M^++1).

[597]

[598] b)

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온의 합성

[599] 100ml 플라스크에

2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온 (1.19g, 3.52mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(35.2ml, 35.2mmol)을 넣고 실온에서 10시간 동안 교반하였다. n-헥산 용매와 물을 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 디클로로메탄을 이용한 재결정법으로 정제하여 흰색의 고체를 얻었다. 이 고체를 디메틸 설펝사이드에 녹여 waters LC/MS 기기를 이용하여 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)가 첨가된 아세토니트릴과 증류수 용매로 트리플루오로아세트산(TFA) 염 형태의 화합물을 얻었다. 이를 10% 탄산 수소 나트륨(NaHCO_3) 수용액으로 씻어 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척하였다. 추출액을 무수 나트륨 설펝이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증발시켜 목적화합물 12를 흰색의 고체(13.52mg, 1.2%)로 얻었다.

- [600] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 11.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.93 (m, 2H).
MS(ESI): 325.0(M^++1).

[601]

[602] 실시예 13)

[603] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염(화합물 13)의 합성

[604]

[605] a)

(3,5-디클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온의 합성

[606] 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(80mg, 0.58mmol)과

3,5-디클로로-4-메톡시-벤조산(141mg, 0.64mmol)의 혼합물에 포스포러스 옥시클로라이드(4ml)를 넣고 100°C에서 12시간 교반시켰다. 반응액을 0°C로 냉각하고 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 8-9로 맞춘 후 에틸 아세테이트를 이용하여 추출한 다음 추출액을 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=4:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(107mg, 54%)를 얻었다.

[607] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; δ = 7.67 (s, 2H), 7.12–6.96 (m, 1H), 6.87 (dd, $J=5.3\text{Hz}$, 9.2Hz, 1H), 6.78 (td, $J=3.1\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.97–3.88 (m, 5H).
MS(ESI): 339.0(M^++1).

[608]

[609] b)

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 브롬산염의 합성

[610] 실시예 3과 동일한 방법으로

(3,5-디클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(116mg, 0.342mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(3.42ml, 3.42mmol)를 반응시켜 목적 화합물

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온을 브롬산염(65mg, 67%)으로 얻었다.

[611] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; δ = 11.0 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.55 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.00 (m, 2H).
MS(ESI): 325.0(M^++1).

[612]

[613] 실시예 14)

[614] (3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일) 메탄온 (화합물 14)의 합성

[615]

[616] a)

(3-클로로-4-메톡시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온의 합성

[617] 포스포러스 옥시클로라이드(3.00ml)에

3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(177mg, 1.30mmol)과

3-클로로-4-메톡시-5-니트로 벤조산(200mg, 0.87mmol)를 넣고 95°C에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후 반응물을 얼음물에 붓고 포화 수산화 나트륨 용액으로 중화시킨 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음 추출액을 무수 나트륨 설페이트

(Na₂SO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 고체(132mg, 29%)를 얻었다.

[618] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 8.70 (br s, 1H), 8.16 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 2H), 6.98 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (m, 2H).
MS(ESI): 350.1(M⁺+1).

[619]

[620] b)

(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올 브롬산염의 합성

[621] 20ml 플라스크에

(3-클로로-4-메톡시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올(132mg, 0.38mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(3ml, 3.00mmol)를 넣고 0°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 농축액을 1차로 HPLC에서 정제한 후 에탄올을 이용한 재결정법으로 2차 정제하여 목적화합물 14인

(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올을 흰색의 고체(80mg, 63%)로 얻었다.

[622] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 8.45 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.98 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.96 (m, 2H).
MS(ESI): 336.1(M⁺+1).

[623]

[624] 실시예 15)

[625] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 브롬산염(화합물15)의 합성

[626]

[627] 실시예 3과 동일한 방법으로

(3,5-디클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올(114mg, 0.33mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(3.3ml, 3.3mmol)를 반응시켜 얻어진 목적화합물

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 브롬산염을 에탄올을 이용한 재결정법으로 정제하여 갈색의 고체(19.7mg, 14%)로 얻었다.

[628]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J =6.5Hz, 1H), 7.89 (d, J =6.5Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.98 (m, 2H).

MS(ESI); 325.1(M^+ +1).

[629]

[630] 실시예 16)

[631] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염(화합물16)의 합성

[632]

[633] 실시예 3과 동일한 방법으로

(3-브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(68mg, 0.19mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(1.9ml, 1.9mmol)를 반응시켜 얻어진 목적화합물

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염을 에탄올을 이용한 재결정법으로 정제하여 갈색의 고체 갈색의 고체(48.6mg, 60%)로 얻었다.

[634]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 11.2 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, J =6.9Hz, 1H), 7.88 (d, J =1.8Hz, 1H), 7.83 (d, J =6.6Hz, 1H), 7.58 (dd, J =8.3, 1.8Hz, 1H), 7.05 (d, J =8.3Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.98 (m, 2H).

MS(ESI); 335.1(M^+ +1).

[635]

[636] 실시예 17)

[637] (3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염(화합물17)의 합성

[638]

[639] a)

(3-클로로-4-메톡시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온의 합성

[640]

10ml 플라스크에 2,3-디하이드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]옥사진(57mg, 0.42mmol)과 3-클로로-4-메톡시-5-니트로-벤조일 클로라이드(117mg, 0.47mmol)를 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.29ml, 2.1mmol)을 넣고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 후 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트:n-헥산=1:2 용매로 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 고체(118mg, 81%)를 얻었다.

[641]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, J =2.1Hz, 1H), 8.14 (d, J =1.8Hz, 1H), 8.00 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.61 (d, J =5.1Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (m, 2H).

[642]

[643] b)

(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염의 합성

[644] 20ml 플라스크에

(3-클로로-4-메톡시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(109mg, 0.31mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(3.1ml, 3.1mmol)을 넣고 0°C에서 18시간 동안 교반하였다. 소량의 물을 사용하여 반응을 종결하고, 용매를 감압하에 제거한 후, 메탄올을 이용한 재결정법으로 정제하여 노란색의 고체(67mg, 52%)를 얻었다.

[645] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, J =6.9Hz, 1H), 8.24 (d, J =2.1Hz, 1H), 8.08 (d, J =1.8Hz, 1H), 7.98 (d, J =6.6Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.99 (m, 2H).
MS(ESI); 336.0(M^+ +1).

[646]

[647] 실시예 18)

[648] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염(화합물18)의 합성

[649]

[650] 실시예 3과 동일한 방법으로

(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(100mg, 0.328mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(3.28ml, 3.28mmol)를 반응시켜 목적화합물

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염을 흰색의 고체(45mg, 37%)로 얻었다.

[651] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 11.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, J =6.4Hz, 1H), 7.85 (d, J =6.4Hz, 1H), 7.75 (d, J =2.1Hz, 1H), 7.55 (dd, J =8.4, 2.1Hz, 1H), 7.06 (d, J =8.4Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.99 (m, 2H).
MS(ESI); 291.1(M^+ +1).

[652]

[653] 실시예 19)

[654] (2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온 (화합물19)의 합성

[655]

- [656] 실시예 12의 b)와 동일한 방법으로
(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄올(110mg, 0.325mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(3.25ml, 3.25mmol)를 반응시켜 목적화합물
(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄올을 흰색의 고체(11mg, 10%)로 얻었다.
- [657] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; δ = 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.98 (m, 2H).
MS(ESI): 325.1(M^++1).
- [658]
- [659] 실시예 20)
- [660] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-페닐-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 (화합물20)의 합성
- [661]
- [662] a) 7-페닐-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온 의 합성
- [663] 환류장치가 구비된 10ml 플라스크에
7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(48mg, 0.21mmol), 페닐
보론산($\text{PhB}(\text{OH})_2$, 28mg, 0.23mmol), 트리페닐포스핀(PPh_3 , 11mg, 0.04mmol),
팔라듐 아세테이트($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5mg, 0.02mmol), 탄산 칼륨(44mg, 0.31mmol)을
넣었다. 아세토니트릴(1.6ml)과 물(0.4ml)로 묶힌 다음 실온에서 90°C까지
가열하여 환류하였다. 15시간후 아세토니트릴을 증류한 다음, 물을 넣고 에틸
아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조,
여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=30:1 용매로
용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는
분획을 합하고 증발시켜 옅은 갈색의 고체(21mg, 44%)를 얻었다.
- [664]
- [665] MS(ESI); 227.1(M^++1).
- [666]
- [667] b) 7-페닐-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 의 합성
- [668] 7-페닐-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(21mg, 0.09mmol)을
테트라하이드로퓨란(0.5ml)에 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 여기에,
테트라하이드로퓨란에 1.0 M 농도로 녹아 있는 리튬 알루미늄
하이드라이드(0.19ml, 0.19mmol)를 천천히 적가하였다. 실온에서 5시간동안
교반한 후, 물 0.1ml, 10% 수산화 나트륨 수용액 0.2ml, 물 0.3ml를 순서대로
넣으며 교반하였다. 침전물을 여과한 후 여과액을 에틸 아세테이트로
추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고

감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=40:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 옅은 회색의 고체(10mg, 50%)를 얻었다.

[669]

[670] MS(ESI); 213.0(M⁺+1).

[671]

[672] c)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-페닐-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[673] 5ml 플라스크에 7-페닐-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(10mg, 0.05mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(17mg, 0.05mmol)를 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.02ml, 0.14mmol)을 넣고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고, 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=40:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(14mg, 59%)를 얻었다.

[674]

[675] MS(ESI); 503.0(M⁺+1).

[676]

[677] d)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-페닐-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[678] 5ml 플라스크에 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-페닐-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올(14mg, 0.03mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(0.17ml, 0.17mmol)을 넣고, 0°C에서 15시간 동안 교반하였다. 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=40:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(8.7mg, 64%)인 목적 화합물20을 얻었다.

[679] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 10.53 (br s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=2.28Hz), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 4.45 (m, 2H), 3.92 (m, 2H).

MS(ESI); 488.9(M⁺+1).

[680]

[681] 실시예 21)

[682] 2,6-디클로로-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰닐)-페놀
(화합물 21)의 합성

[683]

[684] 5ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(30mg, 0.220mmol)을 넣고 테트라하이드로퓨란(3ml)으로 녹였다. 디이소프로필에틸아민(0.153ml, 0.878mmol)을 넣고 0°C에서 10분 동안 교반 한 후 3,5-디클로로-4-히드록시-벤젠설폰닐 클로라이드(69mg, 0.264mmol)를 넣고 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:에틸 아세테이트=1:2 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 연노랑 고체(2.7mg, 3.4%)인 목적 화합물 21을 얻었다.

[685] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.80$ (s, 1H), 8.12 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.90 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.86–3.84 (br s, 4H).
MS(ESI); 361.0(M^++1).

[686]

[687] 실시예 22)

[688] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 (화합물 22-2)의 합성

[689]

[690] a) 2-클로로-3-니트로-5-트리플루오로메틸-피리딘의 합성

[691] 25ml 플라스크 내에서 3-니트로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-올(300mg, 1.44mmol)을 아세트니트릴(4.5ml)에 녹인 후, 포스포러스 옥시클로라이드(0.4ml, 4.33mmol)과 벤질트리메틸 암모늄 클로라이드(164mg, 0.721mmol)을 넣었다. 3시간 동안 80°C에서 교반하였다. 상온에서 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류해 흰색의 고체(300mg, 92%)를 얻었다.

[692] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 9.21$ (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

[693]

[694] b) (3-니트로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

[695] 10ml 플라스크 내에서 히드록시-아세트산 메틸 에스테르(0.4ml, 0.53mmol)을 테트라하이드로퓨란 (1.5ml)에 녹인 후, 수소화 나트륨(23mg, 0.57mmol)을 넣었다. 40분 후 2-클로로-3-니트로-5-트리플루오로메틸-피리딘(100mg, 0.44mmol)을 첨가하고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하였다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=9:1 용매로 용출하는

실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 하얀색의 고체(84mg, 68%)를 얻었다.

[696] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.95$ (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

[697]

[698] c) 7-트리플루오로메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[699] 10ml 플라스크 내에서

(3-니트로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르(84mg, 0.30mmol)을 진한 염산(1.5ml)에 녹인 후, 제2 염화주석(227mg, 1.2mmol)을 넣었다. 30분 동안 80°C에서 교반하였다. 상온에서 물을 넣고 메탄올:디클로로메탄=1:9 용매로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하였다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:50 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 하얀색의 고체(40mg, 62%)를 얻었다.

[700] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.1$ (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.91 (s, 2H).
MS(ESI); 219($\text{M}^+ + 1$).

[701]

[702] d) 7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[703] 5ml 플라스크 내에서

7-트리플루오로메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(60mg, 0.28mmol)을 테트라하이드로퓨란(1.0ml)에 녹인 후, 테트라하이드로퓨란에 1M 용액으로 되어 있는 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.33ml, 0.33mmol)을 0°C에서 천천히 적가하였다. 1시간 동안 0°C에서 교반한 후 상온에서 물과 포화된 탄산 수소 나트륨을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하였다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:50 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 하얀색의 고체(29mg, 52%)를 얻었다.

[704] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.69$ (br s, $J=2.29\text{Hz}$, 1H), 7.10 (br s, $J=2.29\text{Hz}$, 1H), 6.48-6.54 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H).
MS(ESI); 205($\text{M}^+ + 1$).

[705]

[706] e)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 22-1)의 합성

[707] 5ml 플라스크 내에서

7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(27mg, 0.23mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(65mg, 0.20mmol)을

디클로로메탄(0.6ml)에 녹인 후, 트리에틸아민(0.55ml, 0.33mmol)을 0°C에서 천천히 적가하였다. 4시간 동안 상온에서 교반한 후 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하였다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:100 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(64mg, 98%)를 얻었다.

[708] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8.37 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 4.46-4.53 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

MS(ESI): 494.8(M⁺+1).

[709]

[710] f

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 22-2)의 합성.

[711] 5ml 플라스크 내에서 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(30mg, 0.061mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(0.3ml)에 녹인 후, 리튬 브로마이드(10mg, 0.12mmol)과 피퍼라진(7.8mg, 0.091mmol)을 넣었다. 1시간 동안 교반한 후 감압증류하여 용매를 제거하였다. 잔사를 물과 1N 염산을 이용하여 중화하였다. 생성된 고체를 여과하여 흰색의 고체(25mg, 86%)인 목적 화합물22-2를 얻었다.

[712] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10.7 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.45-4.50 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H).

MS(ESI): 480.8(M⁺+1).

[713]

[714] 실시예 23)

[715] 2,5-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-벤조산 (화합물 23)의 합성

[716]

[717] 20ml 플라스크에 2,5-디브로모-테라프탈산(100mg, 0.31mmol)와 N,N-디메틸 포름아마이드(3drops)을 티오닐클로라이드(2ml)에 녹인 후 2시간 동안 80°C에서 교반 한 후 반응물을 실온으로 냉각 해서 톨루엔 용매 하에서 농축한다. 정제하지 않은 2,5-디브로모-테라프탈로익 디클로라이드(112mg, 0.31mmol)을 디클로로메탄(6ml)에 녹인다. 디클로로메탄(1ml)에 녹아있는 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(20.9mg, 0.15mmol)과 트리에틸아민(3drops)을 천천히 넣고 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 종료 후 농축액을 LC/Mass prep.으로 정제하여 목적화합물 2,5-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-벤조산을

흰색의 고체(23mg, 5%)인 목적 화합물23을 얻었다.

- [718] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 9.70$ (s, 1H), 8.47 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.12–3.88 (m, 2H).
MS(ESI): 440.9(M^++1).

[719]

[720] 실시예 24)

[721] (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 (화합물 24)의 합성

[722]

[723] 25ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올(100mg, 0.24mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(2.4ml)에 녹이고, 실온에서 탄산 칼륨(37mg, 0.266mmol)를 적가하였다. 실온에서 10분 동안 교반 후에 브로모-메틸 아세테이트를 천천히 적가하고 40분 동안 실온에서 교반하였다. 반응액을 셀라이트에서 여과한 다음 감압하였다. 잔사를 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하여 흰색 폼 형태(48mg, 41.0%)인 목적 화합물24를 얻었다.

- [724] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.63$ (br s, 1H), 8.11(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.97 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.42–4.37 (m, 2H), 3.90–3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).
MS(ESI): 484.9 (M^++1).

[725]

[726] 실시예 25)

[727] (7-브로모-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄올 (화합물 25)의 합성

[728]

[729] a) 7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[730] 10ml 플라스크에

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(100mg, 0.436mmol)을 넣고 테트라하이드로퓨란(1.0ml)으로 녹인다. 반응 용액에 테트라하이드로퓨란에 1.0 M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH 1.0M solution in THF)(0.524ml, 0.524mmol)을 0°C에서 서서히 적가한 후 20분동안 교반한다. 반응액을 물을 가하여 반응을 종결한 후 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척하였다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과 한 다음 감압 하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄과 디이소프로필에테르로 재결정하여 하얀색의 고체(63mg, 67%)를 얻는다.

[731]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.38$ (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.25 (m, 2H).
 MS(ESI); 215(M^++1).

[732]

[733] b)

(7-브로모-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-메탄온의 합성

[734] 10ml 플라스크에 7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(37mg, 0.172mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(113mg, 0.344mmol)을 넣고 디클로로메탄(0.5ml)으로 녹인다. 트리에틸아민(0.120ml, 0.860mmol)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응액을 물을 가하여 반응을 종결한 후 유기층을 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척하였다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄:에틸 아세테이트:n-헥산=1:2:5 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 하얀색의 고체(55mg, 63%)를 얻는다.

[735] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.14$ (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (m, 2H).
 MS(ESI); 504.8(M^++1).

[736]

[737] c)

(7-브로모-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온의 합성

[738] 100ml 플라스크에 (7-브로모-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-메탄온(55mg, 0.108mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C 로 냉각한다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(1.63ml, 1.63mmol)을 넣고 실온에서 10시간 동안 교반한다. n-헥산 용매와 물을 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 디클로로메탄을 이용한 재결정법으로 정제하여 흰색의 고체를 얻는다. 이를 10% 탄산 수소 나트륨(NaHCO_3) 수용액으로 씻어 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척하였다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증발시켜 하얀색의 고체(16.6mg, 31%)인 목적 화합물25를 얻었다.

[739] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 10.66$ (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.78 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.83 (m, 2H).
 MS(ESI); 490.7(M^++1).

[740]

[741] 실시예 26)

[742] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 26)의 합성

[743]

[744] a)

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온 의 합성

[745] 10ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(50mg, 0.441mmol)과 3-플루오로-4-메톡시-벤조일 클로라이드(125mg, 0.661mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.77ml, 1.288mmol)을 넣고 실온에서 2시간동안 교반하였다. 1N 염산용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 마그네슘 설페이트 (MgSO₄) 로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 에틸 아세테이트 용매로 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색 고체(42.1mg, 33%)를 얻었다.

[746] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): δ = 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 6.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.43-4.46 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).
MS(ESI): 289.1(M⁺+1).

[747]

[748] b)

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-메탄온 의 합성

[749] 10ml 플라스크에 (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온(30mg, 0.104mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각한다. 디클로로메탄에 1.0M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(1.25ml, 1.25mmol)을 넣고 실온에서 10시간 동안 교반한다. n-헥산 용매와 물을 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 0.05% 아세토니트릴과 0.05% 물 용매로 사용하여, LC-Mass prep.으로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 모아 탄산 수소 나트륨으로 pH를 6~7로 맞추는 후, 에틸 아세테이트로 추출하고 이 여액을 감압하여 증류하여 흰색 고체(9mg, 28%)인 목적 화합물26을 얻었다.

[750] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=11.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H).
MS(ESI): 275.2(M⁺+1)

[751]

[752] 실시예 27)

[753] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 27-2)의 합성

[754]

[755] a)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(화합물 27-1)의 합성

[756] 10ml 플라스크에 7-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(79mg, 0.52mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(259mg, 0.79mmol)을 넣고 디클로로메탄(2ml)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.22ml, 1.58mmol)을 넣고 실온에서 2시간동안 교반했다. 1N 염산용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:30 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(210mg, 90%)를 얻었다.

[757] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; δ = 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
MS(ESI); 439.9(M^++1).

[758]

[759] b)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 27-2)의 합성

[760] 5ml 플라스크에 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(100mg, 0.23mmol), 리튬 브로마이드(39mg, 0.45mmol), 피페라진(30mg, 0.35mmol)을 넣고 N,N-디메틸 포름아마이드(1ml)을 넣은 후 100°C에서 30분동안 교반했다. 리튬 브로마이드(39mg, 0.45mmol)을 더 넣고 100°C에서 1시간 동안 교반한 후 리튬 브로마이드(39mg, 0.45mmol)을 더 넣고 1시간 교반했다. 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 8-9로 중화한 후 다시 1N 염산을 이용해서 pH를 6으로 맞춘 후 생긴 고체를 여과해서 얻었다. 이 고체를 메탄올:디클로로메탄=1:30 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(74mg, 76%)인 목적 화합물 27-2를 얻었다.

[761] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; δ = 10.61 (br s, 1H), 7.77-7.75 (m, 4H), 4.35-4.32 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).
MS(ESI); 426.8(M^++1).

[762]

[763] 실시예 28)

[764] (3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 28)의 합성

[765]

[766] 10ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(60mg, 0.44mmol)과 3,5-디플루오로-4-메톡시-벤조일 클로라이드(120mg, 0.572mmol)을 넣고 디클로로메탄(1ml)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.080ml, 0.57mmol)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응액에 물을 가하여 반응을 종결한 후 유기층을 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척하였다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:에틸 아세테이트:n-헥산=1:2:5 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 하얀색의 고체(102mg, 76%)인 목적 화합물28을 얻었다.

[767]

[768] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 8.17 (br s, 1H), 8.14 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (m, 2H).
MS(ESI): 307.2(M^++1).

[769]

[770] 실시예 29)

[771] (3,5-디플루오로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 29)의 합성

[772]

[773] 10ml 플라스크에 (3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(50g, 0.163mmol), 리튬 브로마이드(57mg, 0.65mmol), 피페라진(21mg, 0.24mmol)을 넣고 N,N-디메틸 포름아마이드로 녹인 후 100°C에서 3시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산(pH=6)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수와 에틸 아세테이트로 세척했다. 얻은 고체를 메탄올 하에서 재결정하여 목적 화합물29인 3,5-디플루오로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(31mg, 65%)을 얻었다.

[774] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: δ = 10.9 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=5.34\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.91 (m, 2H).
MS(ESI): 293.1 (M^++1).

[775]

[776] 실시예 30)

[777] (5-클로로-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 30)의 합성

[778]

[779] a)

(5-클로로-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-메탄온의 합성

[780]

환류장치가 구비된 50ml 플라스크 내에서 5-클로로-3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진 (890mg, 5.22mmol)을 부틸 에테르(20ml)에 녹인 후, 미네랄 오일에 60%가 있는 수소화 나트륨(250mg, 6.26mmol)를 넣었다. 반응액을 125°C에서 3시간 반 동안 교반하였다. 온도를 실온으로 낮추고, 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(2.06g, 6.26mmol)를 넣은 후 125°C에서 24시간동안 교반하였다. 온도를 실온으로 낮추고 반응 결과액을 여과한 후 메탄올로 씻어주고 감압하에서 건조하여 흰색 고체(1.2g, 50%)를 얻었다.

[781]

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 8.09 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.86 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.47-4.31 (m, 2H), 4.02-3.82 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).
MS(ESI); 461(M⁺+1).

[782]

[783] b)

(5-클로로-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온의 합성

[784]

환류장치가 구비된 5ml 플라스크에 (5-클로로-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-메탄온(48mg, 0.1mmol)을 넣었다. 디클로로에탄(0.5ml)와 클로로포름(0.5ml)로 묶힌 다음 실온에서 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아 있는 보론 트리브로마이드(1ml, 1mmol)를 천천히 적가하였다. 반응액을 45°C에서 18시간동안 교반하였다. 온도를 실온으로 낮춘 후, 메탄올(1ml)를 넣고 실온에서 10분간 교반하였다. 감압하에서 농축시킨 후 디클로로메탄을 넣고 교반하였다. 반응 결과액을 여과하여 흰색 고체(24mg, 54%)인 목적 화합물30을 얻었다.

[785]

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10.80 (br s, 1H), 8.06 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.04 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.55-4.16 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 2H).
MS(ESI); 447.0(M⁺+1).

[786]

[787] 실시예 31)

[788]

(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 31)의 합성

[789]

[790] 25ml 플라스크 내에서 2,6-디클로로-이소니코틴산(100mg, 0.52 mmol)을

티오닐클로라이드 (0.76ml)에 녹인 후, N,N-디메틸 포름아마이드를 촉매량만큼 넣고 4시간동안 환류교반하였다. 티오닐클로라이드를 감압하에 제거한 후 반응플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(78mg, 0.57mmol)과 피리딘(0.13ml)을 N,N-디메틸 아세트아마이드(2.6ml)에 녹여 상온에서 18시간 교반하였다. 반응 결과액을 디클로로메탄으로 추출한 후, 무수 마그네슘 설페이트(MgSO₄)로 건조시켜 감압하에서 증류하였다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=2:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 고체(116mg, 72%)인 목적 화합물31을 얻었다.

[791] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 9.18 (br s, 1H), 8.15 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 6.99 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.55-4.25 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H).
MS(ESI): 310.1 (M⁺+1).

[792]

[793] 실시예 32)

[794] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(6-히드록시-피리딘-3-일)-메탄올 (화합물 32)의 합성

[795]

[796] 25ml 플라스크 내에서 6-히드록시-니코틴산(102mg, 0.73mmol)을 N,N-디메틸 아세트아마이드(2.7ml)에 넣어 녹인 후 -15°C로 온도를 낮추었다. 여기에 티오닐클로라이드(0.06ml)를 넣고 -5°C까지 온도를 서서히 높여 -5°C에서 30분간 교반하였다. 다시 온도를 -15°C까지 낮추어 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(100mg, 0.73mmol)과 탄산 칼륨(127mg, 0.82 mmol)을 넣고 10분 교반한 후, 반응온도를 상온까지 올려 14시간 교반시켰다. 반응 결과액에 에틸 아세테이트를 넣고 포화 탄산 수소 나트륨으로 중화시킨 후 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=50:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색 고체(86mg, 45%)인 목적 화합물32를 얻었다.

[797] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 12.0 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.7Hz, 9.3Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.34 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H).
MS(ESI): 258.1 (M⁺+1).

[798]

[799] 실시예 33)

[800] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올 염산염 (화합물 33)의 합성

[801]

[802] 25ml 플라스크에 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(510mg, 1.23mmol)을 넣고 테트라하이드로퓨란(40ml)을 넣고 75°C에서 20분간 교반하였다. 1,4-디옥산에 4.0M로 녹아있는 염산(0.34ml, 1.36mmol)을 적가하고 75°C에서 10분간 교반하였다. 반응용액을 식히지 않고 뜨거운 상태로 여과한후 에테르로 씻은후 얻은 고체를 60°C에서 12시간동안 진공 건조해서 흰색고체(520mg, 93.7%)인 목적 화합물33을 얻었다.

[803] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, 300\text{MHz})$; δ = 8.88 (s, 1H), 8.36 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.39 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H).
MS(ESI): 413.1 (M^++1)

[804]

[805] 실시예 34)

[806] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 34)의 합성

[807]

[808] a)

(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온의 합성

[809] 10ml 플라스크에 2,3-디하이드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]옥사진(60mg, 0.441mmol)과 3-클로로-4-메톡시-벤조일 클로라이드(108mg, 0.529mmol)을 넣고 디클로로메탄(3ml)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.12ml, 0.881mmol)을 넣고 실온에서 2시간동안 교반했다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 에틸 아세테이트:n-헥산=1:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(134mg, 99.8%)를 얻었다.

[810] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, 300\text{MHz})$; δ = 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 6.98 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).
MS(ESI): 305.1 (M^++1).

[811]

[812] b)

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온의 합성

[813] 10ml 플라스크에

(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(134mg, 0.441mmol)을 넣고 디클로로메탄(5ml)으로 녹인 후 0°C로 냉각했다.

디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(2.2ml, 2.2mmol)을 첨가한 후 실온에서 16시간 동안 교반한다. 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 8-9로 중화한 후 다시 1N 염산을 이용해서 pH를 6으로 맞춘 후 디클로로메탄을 이용하여 추출한다. 추출액은 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:20 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(65mg, 50.9%)인 목적 화합물 34를 얻었다.

- [814] ¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz): δ = 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.9Hz, 8.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.00 (m, 2H).
MS(ESI): 291.1(M⁺+1).

[815]

[816] 실시예 35)

[817] 2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰닐)-페놀 (화합물 35-2)의 합성

[818]

[819] a) 4-(4-메톡시-벤젠설폰닐)-3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진의 합성

[820] 25ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(370mg, 2.72mmol)과 4-메톡시-벤젠설폰닐 클로라이드(618mg, 2.99mmol)을 넣고 디클로로메탄(10ml)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.45ml, 3.23mmol)을 넣고 실온에서 2시간 동안 교반했다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적화합물 35-1을 연녹색의 고체(700mg, 84.1%)로 얻었다.

[821] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 8.98 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.75 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 7H).
MS(ESI): 307(M⁺+1).

[822]

[823] b) 4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰닐)-페놀 (화합물 35-1)의 합성

[824] 100ml 플라스크에 4-(4-메톡시-벤젠설폰닐)-3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(699mg, 2.282mmol)을 넣고 디클로로메탄(30ml)으로 녹인 후 0°C로 냉각했다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(11.4ml,

11.4mmol)을 넣고 실온에서 16시간 동안 교반했다. 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 8-9로 중화한 후 다시 1N 염산을 이용해서 pH를 6으로 맞춘 후 디클로로메탄을 이용하여 추출한다. 추출액은 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:20 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색의 고체(375mg, 56.2%)를 얻었다.

[825] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10.80 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H).

MS(ESI): 293.1(M⁺+1).

[826]

[827] c) 2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰닐)-페놀의 합성

[828] 25ml 플라스크에

4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰닐)-페놀(364mg, 1.25mmol)에 메탄올(7ml)을 넣고 -25°C로 온도를 맞추었다. 여기에

1,3-디브로모-5,5'-디메틸히단토인(20.4mg, 0.07mmol)을 메탄올(1ml)에 녹여 -25°C에서 적가했다. -25°C에서 30분간 교반 후 다시

1,3-디브로모-5,5'-디메틸히단토인(20.4mg, 0.07mmol)을 메탄올(1ml)에 녹여 -25°C에서 적가했다. 반응액에 물(10ml)을 넣고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 메탄올:디클로로메탄=1:20 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 연녹색의 고체를 디에틸에테르로 재결정하여 흰색 고체(392mg, 69.9%)인 목적 화합물 35-2를 얻었다.

[829] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8.78 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.93 (s, 4H).

MS(ESI): 448.7(M⁺+1).

[830]

[831] 실시예 36)

[832] (3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 (화합물 36)의 합성

[833]

[834] a)

(3-클로로-4-메톡시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[835] 10ml 플라스크에 2,3-디하이드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]옥사진(96.2mg,

0.706mmol)과 3-클로로-4-메톡시-5-니트로-벤조일 클로라이드(194mg, 0.777mmol)을 넣고 디클로로메탄(3ml)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.15ml, 1.059mmol)을 넣고 실온에서 2시간동안 교반했다. 1N 염산용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류했다. 잔사는 에틸 아세테이트:n-헥산=1:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 고체(206mg, 83.4%)를 얻었다.

[836] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.01-3.98 (m, 2H).

[837]

[838] b)
(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[839] 25ml 플라스크에
(3-클로로-4-메톡시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올(176mg, 0.441mmol), 리튬 클로라이드(42.7mg, 1.006mmol), 피페라진(65mg, 0.755mmol)을 넣고 N,N-디메틸포름아마이드(5ml)을 넣은 후 100°C에서 30분동안 교반했다. 리튬 클로라이드(42.7mg, 1.006mmol)을 더 넣고 100°C에서 2시간 동안 교반했다. 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 8-9로 중화한 후 다시 1N 염산 용액을 이용해서 pH를 6으로 맞추후 생긴 고체를 여과해서 얻었다. 이 고체를 다시 메탄올과 테트라하이드로퓨란으로 재결정하여 노란색의 고체(153mg, 91%)인 목적 화합물36을 얻었다.

[840] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H). MS(ESI); 336.0(M⁺+1).

[841]

[842] 실시예 37)

[843] (3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올 (화합물 37)의 합성

[844]

[845] 25ml 플라스크에
(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올(223mg, 0.73mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각했다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(3.65ml, 3.65mmol)를 넣고 실온에서 16시간 동안 교반했다. n-헥산 용매를 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 메탄올에 용해시킨 후 농축시켰다. 물을 넣어 녹인 후

포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 6으로 만들어 디클로로메탄으로 추출했다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 디클로로메탄/n-헥산에서 재결정하여 흰색의 고체(80mg, 38%)인 목적 화합물 37을 얻었다.

- [846] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; δ = 10.92 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.05 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.3Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.91 (m, 2H).
MS(ESI): 291.2(M^++1).

[847]

[848] 실시예 38)

[849] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 38)의 합성

[850]

[851] 실시예 3과 동일한 방법으로 (3-브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(296mg, 0.85mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(4.25ml, 4.25mmol)를 반응시켜 목적 화합물 38인 (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(256mg, 89%)을 얻었다.

- [852] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; δ = 8.37 (br s, 1H), 8.05 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.01 (m, 2H).
MS(ESI): 335.1(M^++1).

[853]

[854] 실시예 39)

[855] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 39)의 합성

[856]

[857] 25ml 플라스크에 (3,5-클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(344mg, 1.0mmol), 리튬 클로라이드(219mg, 6mmol), 피퍼라진(105mg, 1.2mmol)을 넣고 N,N-디메틸 포름아마이드로 녹인 후 100°C 에서 2시간 교반 후 물을 적가하여 반응을 종결했다. 1N 염산을 이용하여 pH를 6으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수와 에테르로 세척했다. 얻은 고체를 디클로로메탄/n-헥산에서 재결정하여 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(48mg, 16%)인 목적 화합물 39를 얻었다.

[858] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.43$ (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.95 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.90 (m, 2H).
MS(ESI): 325.0(M^++1).

[859]

[860] 실시예 40)

[861] (3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 40)의 합성

[862]

[863] 실시예 3과 동일한 방법으로
(3-브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(200mg, 0.58mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(2.9ml, 2.9mmol)를 반응시켜,
(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온을 베이지 색의 고체(95mg, 49%)인 목적 화합물40을 얻었다.

[864] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: $\delta = 11.1$ (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 7.32 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.90 (m, 2H).
MS(ESI): 335.1 (M^++1).

[865]

[866] 실시예 41)

[867] (3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 41)의 합성

[868]

[869] 실시예 39와 동일한 방법으로
(3,5-디클로로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(100mg, 0.29mmol), 리튬 클로라이드(124mg, 2.9mmol)과 피퍼라진(38mg, 0.44mmol)를 반응시킨 후, 메탄올을 이용한 재결정법으로 정제하여 옅은 갈색의 고체(40mg, 47%)인 목적 화합물41을 얻었다.

[870] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: $\delta = 10.9$ (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.40 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).
MS(ESI): 325.1 (M^++1).

[871]

[872] 실시예 42)

[873] 2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-1-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄온 (화합물 42)의 합성

[874]

[875] a) 1-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-2-(4-메톡시-페닐)-에탄온

의 합성

- [876] 10ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(100mg, 0.73mmol)과 (4-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드(163mg, 0.88mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.21ml, 1.46mmol)을 넣고 실온에서 2시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=9:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적화합물 1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-2-(4-메톡시-페닐)-에탄올을 노란색의 액체(198mg, 95%)로 얻었다.
- [877] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 8.51 (br s, 1H), 8.22 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
MS(ESI): 285.1(M^++1).
- [878]
- [879] b)
1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-2-(4-히드록시-페닐)-에탄올의 합성
- [880] 실시예 3과 동일한 방법으로 1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-2-(4-메톡시-페닐)-에탄올(130 mg, 0.46mmol)과 1M 용액의 보론 트리브로마이드(2.3ml, 2.3mmol)를 반응시킨 후 목적화합물 1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-2-(4-히드록시-페닐)-에탄올을 노란색의 액체(100mg, 81%)로 얻었다.
- [881] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 9.29 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.10 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.85 (s, 2H).
MS(ESI): 271.1(M^++1).
- [882]
- [883] c)
2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄올의 합성
- [884] 10ml 플라스크에 1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-2-(4-히드록시-페닐)-에탄올(88 mg, 0.33mmol)과 히단토인(93mg, 0.33mmol)을 넣고 메탄올:디클로로메탄=2:1로 녹였다. -30°C 에서 0.5시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후

디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄을 이용한 재결정법으로 정제하여 목적 화합물 42인

2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-1-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄올을베이지색의 고체(13.8mg, 10%)로 얻었다.

[885] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 9.81$ (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.93 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 2H).
MS(ESI); 426.9($\text{M}^+ + 1$).

[886]

[887] 실시예 43)

[888] (2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-메톡시-이소옥사졸-5-일)-메탄올 (화합물 43)의 합성

[889]

[890] 10ml 플라스크에 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(100mg, 0.73mmol)과 3-메톡시-이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드(131mg, 0.80mmol)를 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.51ml, 3.65mmol)을 넣고 실온에서 2시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=30:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적 화합물 43인 (2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-메톡시-이소옥사졸-5-일)-메탄올을 얻은 갈색의 고체(149mg, 78%)로 얻었다.

[891] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.77$ (br s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 6.98 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).
MS(ESI); 262.1($\text{M}^+ + 1$).

[892]

[893] 실시예 44)

[894] (2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-히드록시-이소옥사졸-5-일)-메탄올 (화합물 44)의 합성

[895]

[896] a)

(3-벤질옥시-이소옥사졸-5-일)-(2,3-디하이드로-피리도[4.3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올의 합성

[897] 10 ml 무수 테트라하이드로퓨란에 3-벤질옥시-이소옥사졸-5-카르복실산(50mg, 0.23mmol)와 촉매량의 N,N-디메틸 포름아마이드를 넣어 녹이고 옥살릴클로라이드(35mg, 0.28mmol)를 천천히 첨가한 후 상온에서 4시간 동안

교반했다. 반응용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사는 디클로로메탄에 녹인 후, 트리에틸아민(115mg, 1.15mmol)과

3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(31mg, 0.23mmol)을 첨가한 후 실온에서 2시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=30:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜

(3-벤질옥시-이소옥사졸-5-일)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올을 얻은 갈색의 액체(55mg, 54% in two steps)로 얻었다.

- [898] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 8.23 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.32–7.48 (m, 6H), 6.87 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 6.52 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.13 (m, 2H).
MS(ESI): 338.1(M^++1).

[899]

[900] b)

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-히드록시-이소옥사졸-5-일)-메탄올의 합성

[901] 3ml 33% 브롬산/초산 용액에

(3-벤질옥시-이소옥사졸-5-일)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄올(45mg, 0.13mmol)을 녹인 후 상온에서 24시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 포화 탄산 수소 나트륨을 이용하여 약산(pH=6)으로 만들고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수용액층은 감압 하에서 증류하고, 잔사는 prep-TLC plate를 이용한 정제법으로 정제하여 목적 화합물 44인 (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-히드록시-이소옥사졸-5-일)-메탄올을 흰색의 고체(8mg, 24%)로 얻었다.

- [902] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: δ = 8.70 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.25 (br s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.04 (m, 2H).
MS(ESI): 248.1(M^++1).

[903]

[904] 실시예 45)

[905] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올 (화합물 45)의 합성

[906]

[907] a) 7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[908] 7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(1.3g, 5.68mmol)을 질소 분위기 하에서 30ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 0°C로 냉각한 다음 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드 (6.90ml, 6.82mmol)을 적가하고 30분 동안 교반했다. 반응액에 물(0.3ml), 10%

수산화 나트륨(0.6ml)과 물(0.9ml)를 차례로 적가하고 실온에서 격렬하게 1시간 동안 교반했다. 생성된 고체는 여과하고 과량의 에틸 아세테이트로 세척 후 여과액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색 고체(629mg, 52%)로 얻었다.

- [909] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 7.63$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H).
MS(ESI): 215.0(M^++1).

[910]

- [911] b) 7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진
의 합성

- [912] 3ml 테트라하이드로퓨란/0.5ml 증류수에
7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (80.0mg, 0.37mmol),
4-플루오로메틸-페닐 보론산(78mg, 0.41mmol), 탄산 칼륨(103 mg, 0.74mmol)과
테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(21mg, 0.02mmol)를 넣어 80°C에서 2시간
동안 교반했다. 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액은
무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는
디클로로메탄:메탄올=50:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서
컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜
7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰
색의 고체(77mg, 74%)를 얻었다.

- [913] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$: $\delta = 7.77$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.60
(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.46 (m, 2H).
MS(ESI): 281.1(M^++1).

[914]

- [915] c)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피
리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올의 합성

- [916] 10ml 플라스크에
7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(67mg
, 0.24mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(118mg, 0.36mmol)을
넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.17ml, 1.20mmol)을 넣고
실온에서 2시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후
디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조,
여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=19:1 용매로
용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는

분획을 합하고 증발시켜

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올을 흰색의 고체(122mg, 89%)로 얻었다.

- [917] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.29$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).
MS(ESI); 570.9(M^++1).

[918]

[919] d)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올의 합성

[920] 10ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올(122mg, 0.21mmol), 리튬 브로마이드(148mg, 1.71mmol), 피페라진(28mg, 0.32mmol)을 넣고 3ml N,N-디메틸 포름아마이드로 녹인 후 100°C 에서 2시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산 ($\text{pH}=6$)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수로 세척했다. 얻은 고체를 테트라하이드로퓨란/메탄올 하에서 재결정하여 목적 화합물 45인 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올(59 mg, 50%)을 얻었다.

- [921] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.28$ (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.03 (m, 2H).
MS(ESI); 556.9(M^++1).

[922]

[923] 실시예 46)

[924] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올 (화합물 46)의 합성

[925]

[926] a) 7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[927] 3ml 테트라하이드로퓨란/0.5ml 증류수에

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (80.0mg, 0.37mmol), 2-트리플루오로메틸-페닐 보론산(78mg, 0.41mmol), 탄산 칼륨(103mg, 0.74mmol)과 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(21mg, 0.02mmol)를 넣어 80°C 에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=50:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을

합하고 증발시켜

7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색의 고체(67mg, 64%)를 얻었다.

- [928] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.74$ (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.44 (m, 3H), 7.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.48 (m, 2H).
MS(ESI); 281.1(M^++1).

[929]

[930] b)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

[931] 10ml 플라스크에

7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(67mg, 0.24mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(118mg, 0.36mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.17ml, 1.20mmol)을 넣고 실온에서 2시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄으로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(46mg, 34%)로 얻었다.

- [932] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.99$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.58–7.48 (m, 3H), 7.20 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).
MS(ESI); 570.9(M^++1).

[933]

[934] c)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

[935] 10ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온(46mg, 0.08mmol), 리튬 브로마이드(56mg, 0.64mmol), 피퍼라진(10mg, 0.04mmol)을 넣고 3ml N,N-디메틸 포름아마이드로 녹인 후 100°C 에서 2시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산(pH=6)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수로 세척했다. 얻은 고체를 메탄올 하에서 재결정하여 목적 화합물 46인 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온(31mg, 69%)을 얻었다.

[936] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.99$ (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.68 (s, 2H), 7.60–7.46 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 6.22 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.05 (m, 2H).
MS(ESI): 556.9(M^++1).

[937]

[938] 실시예 47)

[939] 1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-2)의 합성

[940]

[941] a) 2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴의 합성

[942] 5ml 플라스크 내에서

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(24mg, 0.111mmol)을 N-메틸피롤리돈(NMP)(20.3ml)에 녹인 후, 시안화제일구리(CuCN)(16mg, 0.178mmol)을 넣은 후 마이크로웨이브에서 180°C 온도에서 10분간 교반하였다. 반응 결과액을 실온으로 식힌 후 물(10ml)를 가하고 에틸 아세테이트(10ml*2)로 추출하였다. 유기층은 무수 마그네슘 설페이트(MgSO_4)로 건조 후 감압 여과한 다음 감압하에서 농축하고 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 옅은 노란색의 고체(17mg, 정량적 수율)를 얻었다.

[943] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.97$ –7.88 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.49 (t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 4.19 (br s, 1H), 3.47 (t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H).
MS(ESI): 162(M^++1).

[944]

[945] b)

1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-1)의 합성

[946] 실시예 2의 d)단계와 동일한 방법으로

2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴(7mg, 0.043mmol)을 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(21mg, 0.065mmol)와 반응시켜 1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (14.4mg, 74%)을 흰색 고체로 얻었다.

[947] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.39$ (br s, 1H), 8.35 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 2H), 4.50 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.95 (m, 4H).
MS(ESI): 451.9(M^++1).

[948]

[949] c)

1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-2)의 합성

- [950] 실시예 22 f)단계와 동일한 방법으로
1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴(12mg, 0.026mmol)을 리튬브로마이드(LiBr)(4.62mg, 0.053mmol)과 피퍼라진(3.4mg, 0.0399mmol)을 반응하여 목적 화합물 47-2인
1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴(9mg, 78%)을 흰색 고체로 얻었다.
- [951] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.37$ (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.023 (m, 2H).
MS(ESI): 437.8(M^++1).
- [952]
- [953] 실시예 48)
- [954] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 48)의 합성
- [955]
- [956] a) [3-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-페닐]-디메틸-아민
- [957] 화합물 실시예 45-b)와 동일한 방법으로
7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(98mg, 0.45mmol),
3-디메틸 페닐 보론산(112mg, 0.68mmol), 팔라듐 트리페닐포스핀(26mg, 0.023mol)그리고 탄산 칼륨(125mg, 0.91mmol)을
테트라하이드로퓨란/물(2.4ml/0.4ml)에 녹이고, 80°C온도에서 6시간동안
반응시켜 화합물
[3-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-페닐]-디메틸-아민을
흰색의 고체(102mg, 89%)로 얻었다.
- [958]
- [959] MS(ESI); 256.1(M^++1).
- [960]
- [961] b)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성
- [962] 실시예 2의 d)단계와 동일한 방법으로
[3-(2,3-디하이드로-H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-페닐]-디메틸-아민(102mg, 0.39mmol), 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일클로라이드(197mg, 0.59mmol)그리고
트리에틸아민(286ul, 1.99mmol)을 디클로로메탄(5ml)을 사용하여 녹이고,
실온에서 3시간동안 반응시켜 목적화합물 48인
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(135mg, 수율 62%)로 얻었다.
- [963]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.25$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.27–7.20 (m, 2H), 6.70 (dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.51 (br s, 1H), 4.57–4.51 (m, 2H), 4.07–4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 6H).

MS(ESI); 545.9(M^++1).

[964]

[965] 실시예 49)

[966] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 49)의 합성

[967]

[968] a) 7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[969] 화합물 실시예 45-b)와 동일한 방법으로

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(99mg, 0.46mmol), 3-니트로 페닐 보론산(115mg, 0.69mmol), 팔라듐 트리페닐포스핀(26mg, 0.023mol) 그리고 탄산 칼륨(127mg, 0.92mmol)을 테트라하이드로퓨란/물(2.4ml/0.4ml)에 녹이고, 80°C온도에서 6시간동안 반응시켜 화합물 7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색의 고체(90.4mg, 수율 76%)로 얻었다.

[970]

[971] MS(ESI); 258.0(M^++1).

[972]

[973] b)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

[974] 실시예 2의 d)단계와 동일한 방법으로

7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(90mg, 0.35mmol), 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(173mg, 0.53mmol), 그리고 트리에틸아민(252ul, 1.76mmol)을 디클로로메탄(5ml)을 사용하여 녹이고, 실온에서 3시간동안 반응시켜 목적화합물 49인 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(134mg, 수율 70%)로 얻었다.

[975]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.31$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.27–8.19 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 7.78–7.71 (m, 3H), 7.61 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.56–4.50 (m, 2H), 4.05–3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).

MS(ESI); 547.9(M^++1).

[976]

[977] 실시예 50)

- [978] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 50)의 합성
- [979]
- [980] 실시예 22 f)단계와 동일한 방법으로
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온(101mg, 0.18mmol), 리튬 브로마이드(32mg, 0.36mmol), 그리고 피퍼라진(24mg, 0.28mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(3ml)을 사용하여 녹이고, 100°C온도에서 반응시켜 목적화합물 50인
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 얻은 갈색의 고체(24mg, 수율 25%)로 얻었다.
- [981] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.32$ (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.99 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.80–7.62 (m, 3H), 4.50–4.32 (m, 2H), 4.10–3.80 (m, 2H).
MS(ESI): 533.9(M^++1).
- [982]
- [983] 실시예 51)
- [984] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온 (화합물 51)의 합성
- [985]
- [986] a)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온의 합성
- [987] 25ml 플라스크에 출발물질인
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(100mg, 0.23mmol)을 톨루엔에 현탁시킨 후 로슨 시약(Lawson's reagent)(113mg, 1.2당량)을 넣은 후 120°C에서 2시간 교반하였다. 감압하에 톨루엔을 제거한 후 아민 실리카상에서 디클로로메탄:메탄올=50:1 용매를 사용하여 정제하여
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온(100mg, 98%)를 얻었다.
- [988] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.15$ (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.88 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.60 (m, 4H), 3.89 (s, 3H).
MS(ESI): 442.8(M^++1).
- [989]
- [990] b)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온의 합성
- [991] 25ml 플라스크에 출발물질인

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온(100mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸 포름아마이드에 녹인 후 피퍼라진(28.4mg, 1.5당량) 및 리튬 브로마이드(76.4mg, 4당량)를 가한 후 100°C에서 15시간 교반하였다. 감압하에 N,N-디메틸 포름아마이드를 제거한 후 물을 가한 후 현탁(suspension) 상태에서 1N 염산을 이용하여 pH를 6~7로 조정 한 후 30분간 교반한 후 여과하여 얻은 잔사를 메탄올 용매하에서 교반한다.

[992] 용매를 여과하여 노란색고체 (100mg, 정량적 수율)로 목적 화합물 51을 얻었다.

[993] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.06$ (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.00 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 4.64 (m, 4H), 4.53 (m, 2H).

MS(ESI): 428.8 (M^++1)

[994]

[995] 실시예 52)

[996] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 52)의 합성

[997]

[998] a) 7-피리딘-3-일-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[999] 1.6ml 아세토니트릴/0.4ml 증류수에

7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(100mg, 0.436mmol), 3-피리딘 보론산(29.5mg, 0.240mmol), 팔라듐 아세테이트(4.9mg, 0.0218mmol), 트리페닐포스핀(11.4mg, 0.0436mmol), 탄산 칼륨(45.2mg, 0.327mmol)를 넣어 100°C에서 10시간 동안 교반한다. 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=50:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 7-피리딘-3-일-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온을갈색 오일 형태(60mg, 60%)로 얻었다.

[1000] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: $\delta = 10.99$ (br s, 1H), 8.83 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.58 (dd, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$, 1.6Hz), 8.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.84 (s, 2H).

MS(ESI): 228.0(M^++1).

[1001]

[1002] b) 7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1003] 7-피리딘-3-일-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(60mg, 0.264mmol)을 질소 분위기 하에서 4ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 0°C로 냉각한 다음 테트라하이드로퓨란에 1몰 농도로 녹아있는리튬 알루미늄 하이드라이드 용액(0.7ml, 0.704mmol)을 적가하고 실온에서 5시간 동안 교반한다. 반응액에 물(0.3ml), 10% 수산화 나트륨(0.6ml)과 물(0.9ml)를 차례로 적가하고 실온에서 격렬하게 1시간 동안 교반한다. 생성된 고체는 여과하고 과량의 에틸

아세테이트로 세척 후 여과액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜
7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색 고체(30mg, 53%)로 얻었다.

[1004]

[1005] MS(ESI); 214.0($\text{M}^+ + 1$).

[1006]

[1007] c)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[1008] 10ml 플라스크에

7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(30mg, 0.140mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(50.5mg, 0.154mmol)을 넣고 디클로로메탄 2ml에 녹인다. 트리에틸아민(0.058ml, 0.42mmol)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 에틸 아세테이트:메탄올=20:1 용매로 전개하는 preparative TLC로 정제한다. 생성물을 함유하는 실리카겔을 디클로로메탄으로 용출하고 증발시켜
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올을 흰색의 고체(35mg, 49%)로 얻었다.

[1009] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8.54 (dd, $J=4.7\text{Hz}$, 1.6Hz, 2H), 8.32 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=4.7\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

MS(ESI); 503.9($\text{M}^+ + 1$).

[1010]

[1011] d)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[1012] 5ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올(35mg, 0.069mmol)을 넣고 디클로로메탄 1ml에 녹인 후 0°C로 냉각한다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(0.4ml, 0.415mmol)를 넣고 실온에서 15시간 동안 교반한다. n-헥산 용매를 넣어 생긴 고체를 여과하여 모으고, 메탄올에 용해시킨 후 농축시킨다. 물을 넣어 녹인 후 포화 탄산 수소 나트륨으로 pH를 6으로 만들어 디클로로메탄으로 추출한다. 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 디클로로메탄/n-헥산에서 재결정하여

목적화합물 52를 흰색의 고체(18mg, 53%)로 얻었다.

- [1013] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 10.67 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (dd, $J=5.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H) 8.10 (br s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.46 (dd, $J=4.9\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 4.48–4.45 (m, 2H), 3.94–3.91 (m, 2H).

MS(ESI); 489.9($M^+ + 1$).

[1014]

[1015] 실시예 53)

[1016] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 (화합물 53)의 합성

[1017]

[1018] a) 7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1019] 2.0ml 아세토니트릴/0.5ml 증류수에

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(80mg, 0.372mmol), 3-퓨란보론산(45.7mg, 0.409mmol), 팔라듐 아세테이트(8.3mg, 0.0372mmol), 트리페닐포스핀(19.5mg, 0.0744mmol), 탄산 칼륨(102.8mg, 0.744mmol)를 넣어 마이크로웨이브(50W, 100°C, 10min)로 반응시킨다. 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 전개하는 preparative TLC로 정제한다. 생성물을 함유하는 실리카겔을 디클로로메탄으로 용출하고 증발시켜 7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 오일 형태(18mg, 24%)로 얻었다.

[1020]

[1021] MS(ESI); 203.0($M^+ + 1$).

[1022]

[1023] b)(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[1024] 5ml 플라스크에

7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(18mg, 0.089mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(32.1mg, 0.098mmol)을 넣고 디클로로메탄 1ml에 녹인다. 트리에틸아민(0.037ml, 0.267 mmol)을 0°C에서 3시간 동안 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 전개하는 preparative TLC로 정제한다. 생성물을 함유하는 실리카겔을 디클로로메탄으로 용출하고 증발시켜 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-퓨란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥

사진-1-일)-메탄올을 흰색의 고체(40mg, 91%)로 얻었다.

[1025] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.17$ (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.70 (s, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J=1.7\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 7.26 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H).

MS(ESI): 492.9(M^++1).

[1026]

[1027] c)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-푸란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올의 합성

[1028] 5ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-푸란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올(40mg, 0.081mmol)을 넣고 디클로로메탄 1ml에 녹인 후 0°C 로 냉각한다. 디클로로메탄에 1.0 M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(0.8ml, 0.81mmol)를 넣고 실온에서 15시간 동안 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 전개하는 preparative TLC로 정제한다. 생성물을 함유하는 실리카겔을 디클로로메탄으로 용출하고 증발시켜 목적 화합물 53인

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-푸란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올을 흰색의 고체(30mg, 77%)로 얻었다.

[1029] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.11$ (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.99 (br s, 1H), 7.76 (s, 3H), 7.55 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.63 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H).

MS(ESI): 478.9(M^++1).

[1030]

[1031] 실시예 54)

[1032] 1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄올 (화합물 54)의 합성

[1033]

[1034] a) 2-브로모-1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-에탄올의 합성

[1035] 100ml 플라스크에 1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-에탄올(1.2g, 4.082mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란:무수 디에틸에테르(1:1, 12ml)에 녹인다. 질소 분위기, 실온하에서 초산(0.4ml)과 브롬(2.1ml, 4.082mmol)을 적가한 후 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 탄산 수소 나트륨을 이용하여 pH를 8~9로 조절한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=2:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜

2-브로모-1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-에탄올을 흰색의 고체(785mg, 51.5%)로 얻었다.

[1036] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.21$ (s, 2H), 6.39 (br s, 1H), 4.36 (s, 2H).
MS(ESI): 370.8($\text{M}^+ + 1$).

[1037]

[1038] b)

1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄올의 합성

[1039] 10ml 플라스크에 (3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(60mg, 0.44mmol)을 무수 아세트니트릴(5ml)에 녹인다. 실온하에서 2-브로모-1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-에탄올(164mg, 0.44mmol)과 탄산 칼륨(121mg, 0.88mmol)을 첨가한 후 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응용액에 여과하여 얻은 흰색 고체를 메탄올 하에서 재결정하여 목적화합물 54를 흰색의 고체(110mg, 58.5%)로 얻었다.

[1040] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.96$ –8.00 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.31 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.87 (br s, 2H), 4.45–4.47 (m, 2H), 3.31–3.44 (m, 2H).
MS(ESI): 426.8($\text{M}^+ + 1$).

[1041]

[1042] 실시예 55)

[1043] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1-일)-메탄올 (화합물 55)의 합성

[1044]

[1045] a) 3-아미노-퀴놀린-4-올의 합성

[1046] 100ml 플라스크에 3-니트로-퀴놀린-4-올(500mg, 2.629mmol)을 메탄올(50ml)에 녹인 후 10% 활성탄상의 팔라듐(1.2g, 10w/w%)을 넣었다. 수소풍선을 사용하여 플라스크 내의 분위기를 수소 분위기로 치환한 후 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응액을 셀라이트에서 여과한 다음 감압하에서 증류하여 갈색의 액체(445mg, 정량적 수율)를 얻었다.

[1047] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.50$ (br s, 1H), 8.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H).

[1048]

[1049] b) 1H-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-2-온의 합성

[1050] 환류장치가 구비된 50ml 플라스크에 3-아미노-퀴놀린-4-올(421mg, 2.628mmol)을 질소 분위기 하에서 N,N-디메틸 포름아마이드(13ml)에 녹인 다음 0°C에서 클로로아세틸 클로라이드(0.21ml, 2.76mmol)를 천천히 적가하고, 0°C에서 30분간 교반한다. 탄산 칼륨(24g, 177mmol)를 첨가한 후 100°C까지 가열하여 환류하였다. 16시간 후 감압하에서 반응용액 N,N-디메틸

포름아마이드를 제거한 후 잔사를 메탄올을 넣고 셀라이트 하에서 여과하였다. 여과액을 감압하에 증류하여 목적 화합물 1H-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-2-온을 갈색의 고체(526mg, 정량적 수율)로 얻었다.

- [1051] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.28$ (s, 1H), 7.72–7.83 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.43 (s, 2H).
MS(ESI); 201.0($\text{M}^+ + 1$).

[1052]

- [1053] c) 2,3-디하이드로-1H-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌의 합성

- [1054] 1H-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-2-온(526mg, 2.63mmol)을 테트라하이드로퓨란 13ml에 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 반응액에 테트라하이드로퓨란에 1.0 M 농도로 녹아 있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(5.5ml, 5.26mmol)를 천천히 적가하였다. 실온에서 2시간동안 교반한 후, 물(1ml), 10% 수산화 나트륨 수용액(2ml), 물(3ml)를 순서대로 적가한 후 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과한 후 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 무색의 액체(52mg, 10.6%)를 얻었다.

- [1055] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.37$ (s, 1H), 7.90–7.96 (m, 2H), 7.27–7.48 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.56 (m, 2H).
MS(ESI); 187.0($\text{M}^+ + 1$).

[1056]

- [1057] d)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1일)-메탄온의 합성

- [1058] 10ml 플라스크에 2,3-디하이드로-1H-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌(50mg, 0.269mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(88mg, 0.269mmol)를 넣고 디클로로메탄으로 녹였다. 트리에틸아민(0.51ml, 3.7mmol)을 넣고 실온에서 3시간동안 교반하였다. 1N 염산용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과하고, 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=20:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적 화합물을 노란색의 고체(110mg, 86%)로 얻었다.

[1059]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.57$ (br s, 1H), 7.96–8.14 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.54–7.73 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).
MS(ESI); 475.9($\text{M}^+ + 1$).

[1060]

[1061] e)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1-일)-메탄올의 합성

[1062] 10ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1-일)-메탄올(30mg, 0.063mmol), 리튬 브로마이드(12mg, 0.134mmol)과 피페라진(9mg, 0.101mmol)를 넣고 N,N-디메틸 포름아마이드(3ml)로 녹인 후 100°C에서 2시간 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산(pH=6)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수로 세척한다.

테트라하이드로퓨란/메탄올 하에서 재결정하여 목적 화합물 55인

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1-일)-메탄올을 노란색의 고체(10mg, 34%)로 얻었다.

[1063] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10.66$ (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.70–7.59 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.02 (m, 2H).
MS(ESI); 461.9($\text{M}^+ + 1$).

[1064]

[1065] 실시예 56)

[1066] 4-[2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-옥소-에틸]-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (화합물 56)의 합성

[1067]

[1068] 10ml 플라스크에 4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온(50mg, 0.33mmol)를 N,N-디메틸 포름아마이드(2.0ml)에 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 0°C에서 수산화 나트륨(15mg, 0.37mmol)을 넣고 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액을 0°C로 냉각한 후 2-브로모-1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-에탄올(124mg, 0.33mmol)을 적가한 후 0°C에서 30분간 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 교반하였다. 반응중 형성된 침전물을 여과하고 아세토니트릴 용액으로 씻어주었다. 얻어진 고체는 메탄올을 이용하여 재결정하여 목적 화합물 56인 4-[2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-옥소-에틸]-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온을 흰색의 고체(48mg, 33%)로 얻었다.

[1069] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.66$ (s, 1H), 8.36 (dd, $J=6.9\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 8.15 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.60 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.02 (m, 2H).
MS(ESI); 440.9($\text{M}^+ + 1$).

[1070]

[1071] 실시예 57)

[1072] 4-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (화합물 57)의 합성

[1073]

[1074] 실시예 56과 동일한 방법으로 4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온(200mg, 1.33mmol)과 수소화 나트륨(56mg, 1.40mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(437mg, 1.33mmol)을 반응시킨 후, 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 에틸 아세테이트:메탄올=9:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적화합물 57인 4-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온을 흰색의 고체(125mg, 21%)로 얻었다.

[1075] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.25 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).
MS(ESI); 440.9(M⁺+1).

[1076]

[1077] 실시예 58)

[1078] (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 58)의 합성

[1079]

[1080] 10ml 플라스크에 6-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(110mg, 0.73mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(240mg, 0.73mmol)을 넣고 디클로로메탄(5ml)으로 녹인다. 트리에틸아민(0.26ml, 1.8mmol)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류한다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=19:1 용매로 용출하는 아민 실리카상(NH-silica gel)에서 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적화합물 58인 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온을 흰색의 고체(230mg, 71%)로 얻었다.

[1081] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8.20-7.90 (br s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).
MS(ESI); 440.9(M⁺+1).

[1082]

[1083] 실시예 59)

[1084] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,4-디히드록시-피리미딘-5-일

)-메탄온 (화합물 59)의 합성

[1085]

[1086] 2,4-디히드록시-피리미딘-5-카르복실산(125mg, 0.80mmol)과 N,N-디메틸아세트아마이드(3ml)에 녹인 후 -15°C로 냉각하였다. -15°C에서 티오닐클로라이드(0.066ml, 0.90mmol)을 넣고 반응액을 -5°C에서 20분간 교반하였다. 반응액을 -15°C로 냉각한 후 탄산 칼륨(138mg, 1.0mmol)과 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(109mg, 0.80mmol)을 적가한 후 반응액을 -5°C에서 30분간 교반하고, 이어서 실온에서 3시간 교반하였다. 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액을 무수 나트륨 설페이트 (Na₂SO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=9:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적 화합물 59를 흰색의 고체(47mg, 21%)를 얻었다.

[1087] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 11.47 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.92 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.84 (m, 2H).
MS(ESI): 275.0(M⁺+1).

[1088]

[1089] 실시예 60)

[1090] (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,6-디하이드록시-피리미딘-4-일)-메탄온 (화합물 60)의 합성

[1091]

[1092] 실시예 59와 동일한 방법으로 2,6-디히드록시-피리미딘-4-카르복실산(125mg, 0.80mmol)과 티오닐클로라이드(0.066ml, 0.90mmol)과 탄산 칼륨(138mg, 1.0mmol)과 3,4-디하이드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(109mg, 0.80mmol)을 반응시킨 후, 동일한 방법으로 정제하여 목적화합물 60인 (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,6-디히드록시-피리미딘-4-일)-메탄온을 흰색의 고체(32mg, 15%)로 얻었다.

[1093] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ = 11.35-11.29 (m, 2H), 9.06 (br s, 1H), 8.18 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=5.4Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.95 (m, 2H).
MS(ESI): 275.0 (M⁺+1).

[1094]

[1095] 실시예 61)

[1096] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 61)의 합성

[1097]

[1098] a) 7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 의 합성

[1099] 질소 분위기 하에서 10ml 플라스크에

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(36.3mg, 0.169mmol)과 이소퀴놀린 보론산(44mg, 0.253mmol)과 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(19.5mg, 0.017mmol)과 탄산 칼륨(58.3mg, 0.423mmol)을 넣고 테트라하이드로퓨란/물 (6/1, 1.4ml/0.3ml) 혼합용매로 녹였다. 반응 용액을 마이크로웨이브(40W) 장치하에서 30분간 80도에서 교반하였다. 실온으로 시킨 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 소금물로 씻었다. 추출액을 무수 마그네슘 설페이트(MgSO₄)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄 용매로 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 갈색 오일(22.6mg, 51%)을 얻었다.

[1100] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 9.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59–8.04 (m, 5H), 7.00 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.48–4.51 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.49–3.51 (m, 2H).

[1101]

[1102] b)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 의 합성

[1103] 질소분위기 하에서 10ml 플라스크에

7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(22.6mg, 0.085mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(42.2mg, 0.129mmol)를 넣고 디클로로메탄(1.0ml)으로 녹였다. 0°C로 냉각시킨 후 트리에틸아민(0.06ml, 0.429mmol)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 1N 염산 용액으로 중화시킨 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수 마그네슘 설페이트(MgSO₄)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 에틸 아세테이트와 헥산 용매로 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 흰색 고체(11.0mg, 23%)를 얻었다.

[1104] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ = 9.25 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.02 (dd, J=6.6Hz, 1.5Hz, 1H), 7.58–7.76 (m, 6H), 4.59–4.63 (m, 2H), 4.06–4.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[1105]

[1106] c)(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 의 합성

[1107] 질소 분위기 하에서 10ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온(11.3mg, 0.020mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 디클로로메탄에 1.0M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드(0.2ml, 0.203mmol)을 넣고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 1N NaOH로 pH를 6으로 맞춘 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액을 무수

나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 생성된 고체에 디에틸에테르를 넣고 30분간 교반한 후 여과하여 목적화합물 61을 흰색 고체(3.0mg, 27%)로 얻었다.

[1108] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 9.47$ (s, 1H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.12 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.00-7.66 (m, 6H), 4.66-4.63 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H).

MS(ESI); 539.8(M^++1)

[1109]

[1110] 실시예 62)

[1111] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6,7-디하이드로-피리미도[4,5-b][1,4]옥사진-5-일)-메탄온 (화합물62)의 합성

[1112]

[1113] a) (6-클로로-5-니트로-피리미딘-4-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

[1114] 50ml 플라스크에 저온에서 메틸글리콜레이트(0.22ml, 2.8mmol)와 수소화 나트륨(114mg, 2.8mmol)를 N,N-디메틸 포름아마이드(7ml)에 녹인 후 10분간 교반시켰다. 여기에 N,N-디메틸 포름아마이드(6.5ml)에 녹인 4,6-디클로로-5-니트로-피리미딘(500mg, 2.6mmol)을 서서히 적가하고 같은 온도에서 추가로 10분간 교반한 후 온도를 상온으로 올려 추가로 10시간 교반시켰다. 물을 넣어 반응을 종결시킨 후 디클로로메탄으로 추출하여 포화 식염수로 추출된 유기층을 씻어주었다. 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)으로 건조시킨 후 감압하에서 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(전개용매, 디클로로메탄)로 노란색의 액체(280mg, 44%)를 얻었다.

[1115] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.62$ (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
MS(ESI); 248.0(M^++1).

[1116]

[1117] b) 5H-피리미도-[4,5-b][1,4]옥사진-6-온의 합성

[1118] 25ml 플라스크에 (6-클로로-5-니트로-피리미딘-4-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르(280mg, 1.1mmol)와 제2 염화주석(849mg, 4.5mmol)를 염산(7ml)에 녹인 후 1시간동안 80°C 에서 가열시켰다. 반응액을 상온으로 식혀 10% 수산화 나트륨을 적가하여 중화시켰고 생성된 고체는 여과하여 제거하였다. 여과액은 에틸 아세테이트로 추출, 유기층은 포화 식염수로 씻어주고 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)으로 건조시킨 후 감압하에서 증류하였다. 혼합물로 노란색의 고체(107mg)를 얻었고, 별도의 정제과정없이 다음 반응을 진행하였다.

[1119] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.58$ (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (br s, 1H).
MS(ESI); 152.0(M^++1).

[1120]

[1121] c) 6,7-디하이드로-5H-피리미도-[4,5-b][1,4]옥사진의 합성

[1122] 10ml 플라스크에 혼합물인 5H-피리미도-[4,5-b][1,4]옥사진-6-온(107mg, 0.58mmol)을 테트라하이드로퓨란(3ml)에 녹여 저온으로 냉각시켰다. 저온에서 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(1.15ml, 1.2mmol)를 서서히 적가한 후 온도를 상온으로 올려 추가로 두 시간동안 교반하였다. 다시 온도를 저온으로 낮춘 후 물과 10% 수산화 나트륨 그리고 다시 물을 넣어 반응을 종결시켰다. 여과된 여과액은 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출된 유기층은 포화 식염수로 씻어주었으며 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)으로 건조시켜 감압하에서 증류하였다. 아민 실리카겔을 이용한 컬럼크로마토그래피(전개액, 디클로로메탄)로 분리하여 흰색 고체의 화합물(20mg, 25%)을 얻었다.

[1123] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.27$ (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.50–4.47 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.49–3.45 (m, 2H).
MS(ESI): 137.9($\text{M}^+ + 1$).

[1124]

[1125] d)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(6,7-디하이드로-피리미도[4,5-b][1,4]옥사진-5-일)-메탄온의 합성

[1126] 10ml 플라스크에 6,7-디하이드로-5H-피리미도-[4,5-b][1,4]옥사진(20mg, 0.15mmol)과 트리에틸아민(0.1ml, 0.73mmol)을 디클로로메탄(1.5ml)에 녹였다. 이 반응액에 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(50mg, 0.15mmol)를 넣고 상온에서 12시간 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류하고 아민 실리카겔을 이용한 컬럼크로마토그래피(전개액, 디클로로메탄 : 헥산=1:1)로 흰색 비결정질의 화합물 (28mg, 45%)을 얻었다.

[1127] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.80$ (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 4.55–4.52 (m, 2H), 4.02–3.99 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).
MS(ESI): 427.9 ($\text{M}^+ + 1$).

[1128]

[1129] e)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6,7-디하이드로-피리미도[4,5-b][1,4]옥사진-5-일)-메탄온의 합성.

[1130] 10ml 플라스크에 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(6,7-디하이드로-피리미도[4,5-b][1,4]옥사진-5-일)-메탄온(26mg, 0.06mmol), 리튬 브로마이드(16mg, 0.18mmol)과 피페라진(8mg, 0.09mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(1.0ml)에 녹인 후 100°C에서 6시간 가열하였다. 반응액을 상온으로 식힌 후 감압하에서 증류하였고 물을 넣어 묽힌 반응액에 묽은 염산으로 중화시켜, 생성된 흰색고체를 여과하여 목적화합물 62(25mg, 정량적 수율)를 얻었다.

[1131] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 10.6 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.52-4.49 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H).
MS(ESI): 413.9 ($M^+ + 1$).

[1132]

[1133] 실시예 63)

[1134] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 63)의 합성

[1135]

[1136] a) 7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1137] 실시예 45-b)와 동일한 방법으로

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(100mg, 0.46mmol),
3-디메틸 페닐 보론산(97.2mg, 0.51mmol), 팔라듐 트리페닐포스핀(26.9mg,
0.023mol)그리고 탄산 칼륨(129mg, 0.93mmol)을
테트라하이드로퓨란/물(3ml/0.5ml)에 녹이고, 80°C온도에서 6시간동안 반응시켜
화합물
7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을
흰색의 고체(105mg, 80.6%)로 얻었다.

[1138] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz); δ = 7.80(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.62-7.50(m, 2H),
7.07(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.41(m, 2H), 3.98(br s, 1H), 3.52-3.43(m, 2H)
MS(ESI): 281.0 ($M^+ + 1$)

[1139]

[1140] b)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

[1141] 실시예 45-c)와 동일한 방법으로

7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(99mg,
0.35mmol), 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(139mg, 0.42mmol),
그리고 트리에틸아민(98.5ul, 0.71mmol)을 디클로로메탄(3ml)을 사용하여
녹이고, 실온에서 3시간동안 반응시켜
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(192mg, 95%)로 얻었다.

[1142] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz); δ = 8.28(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.14-7.95(m, 1H), 7.78-7.72(m, 2H),
7.66-7.50(m, 4H), 4.58-4.48(m, 2H), 4.07-3.98(m, 2H), 3.94(s, 3H)
MS(ESI): 570.9 ($M^+ + 1$)

[1143]

[1144] c)

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

[1145] 실시예 45-d)와 동일한 방법으로

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온(165mg, 0.29mmol), 리튬 브로마이드(100mg, 1.15mmol), 그리고 피페라진(37.3mg, 0.43mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(2ml)을 사용하여 녹이고, 100°C온도에서 반응시켜 목적화합물 63인

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(90mg, 56%)로 얻었다.

[1146] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): 8.21(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.09–8.01(m, 1H), 7.78(s, 2H), 7.74–7.57(m, 4H), 4.56–4.50(m, 2H), 4.08–4.01(m, 2H)

MS(ESI): 556.9 (M^++1)

[1147]

[1148] 실시예 64)

[1149] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 64)의 합성

[1150]

[1151] a) 7-(3-플루오로-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1152] 실시예 45-b)와 동일한 방법으로

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(100mg, 0.46mmol), 3-디메틸 페닐 보론산(71.6mg, 0.51mmol), 팔라듐 트리페닐포스핀(26.9mg, 0.023mol) 그리고 탄산 칼륨(129mg, 0.93mmol)을 테트라하이드로퓨란/물(3ml/0.5ml)에 녹이고, 80°C온도에서 6시간동안 반응시켜 화합물 7-(3-플루오로-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색의 고체(92mg, 85.9%)로 얻었다.

[1153] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 7.83(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.43–7.32(m, 1H), 7.30–7.28(m, 1H), 7.22–7.16(m, 1H), 7.07–6.98(m, 2H), 4.49–4.41(m, 2H), 3.96(br s, 1H), 3.51–3.42(m, 2H)

MS(ESI): 231.0 (M^++1)

[1154] b)

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

[1155] 실시예 45-c)와 동일한 방법으로

7-(3-플루오로-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(81mg, 0.35mmol), 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(173mg, 0.53mmol), 그리고 트리에틸아민(98ul, 0.71mmol)을 디클로로메탄(3ml)을 사용하여 녹이고,

실온에서 3시간동안 반응시켜

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올을 흰색의 고체(180mg, 98%)로 얻었다.

- [1156] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.25(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.98-7.83(\text{m}, 1\text{H}), 7.72(\text{s}, 2\text{H}), 7.42-7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.15(\text{d}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.09-6.96(\text{m}, 2\text{H}), 4.57-4.47(\text{m}, 2\text{H}), 4.06-3.98(\text{m}, 2\text{H}), 3.95(\text{s}, 3\text{H})$
MS(ESI): 520.9 (M^++1)

- [1157] c)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올의 합성

- [1158] 실시예 45-d)와 동일한 방법으로
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올(162mg, 0.31mmol), 리튬 브로마이드(108mg, 1.24mmol), 그리고 피페라진(40mg, 0.47mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(3ml)을 사용하여 녹이고, 100°C온도에서 반응시켜 목적화합물 64인
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올을 흰색의 고체(69.4mg, 44%)로 얻었다.

- [1159] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.18(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.09-8.01(\text{m}, 1\text{H}), 7.78(\text{s}, 2\text{H}), 7.48-7.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.27-7.13(\text{m}, 2\text{H}), 7.12-7.03(\text{m}, 1\text{H}), 4.55-4.46(\text{m}, 2\text{H}), 4.06-3.98(\text{m}, 2\text{H})$
MS(ESI): 506.9 (M^++1)

[1160]

- [1161] 실시예 65)

- [1162] 4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴 (화합물 65)의 합성

[1163]

- [1164] a) 4-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-벤조니트릴의 합성

- [1165] 실시예 49-b)와 동일한 방법으로
7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(120mg, 0.56mmol), 4-벤조니트릴 보론산(90.2mg, 0.61mmol), 팔라듐 트리페닐포스핀(32.2mg, 0.028mol) 그리고 탄산 칼륨(154mg, 1.12mmol)을 테트라하이드로퓨란/물(3ml/0.5ml)에 녹이고, 80°C온도에서 6시간동안 반응시켜 화합물 4-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-벤조니트릴을 연녹색의 고체(81.7mg, 62%)로 얻었다.

[1166]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 7.85(\text{d}, J=1.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.74-7.67(\text{m}, 2\text{H}), 7.63-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.51-4.42(\text{m}, 2\text{H}), 4.00(\text{br s}, 1\text{H}), 3.51-3.44(\text{m}, 2\text{H})$
 $\text{MS}(\text{ESI})$: 238.0 (M^++1)

[1167] b)

4-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴의 합성

[1168] 실시예 45-c)와 동일한 방법으로

4-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-벤조니트릴 (71.4mg, 0.30mmol), 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(148mg, 0.45mmol), 그리고 트리에틸아민(84ul, 0.60mmol)을 디클로로메탄(3ml)을 사용하여 녹이고, 실온에서 3시간동안 반응시켜 4-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴을 흰색의 고체(120mg, 75.6%)로 얻었다.

[1169] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.28(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.18-8.08(\text{m}, 1\text{H}), 7.76-7.67(\text{m}, 4\text{H}), 7.56-7.46(\text{m}, 2\text{H}), 4.55-4.48(\text{m}, 2\text{H}), 4.04-3.97(\text{m}, 2\text{H}), 3.95(\text{s}, 3\text{H})$
 $\text{MS}(\text{ESI})$: 527.9 (M^++1)

[1170] c)

4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴의 합성

[1171] 실시예 45-d)와 동일한 방법으로

4-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴(116mg, 0.22mmol), 리튬 브로마이드(76mg, 0.88mmol), 그리고 피페라진(29mg, 0.33mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드(3ml)을 사용하여 녹이고, 100°C온도에서 반응시켜 목적화합물 65인 4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴을 흰색의 고체(49mg, 43%)로 얻었다.

[1172] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.36(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.29-8.19(\text{m}, 1\text{H}), 7.90(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.80(\text{s}, 2\text{H}), 7.71(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 4.51-4.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.97-3.87(\text{m}, 2\text{H})$
 $\text{MS}(\text{ESI})$: 513.9 (M^++1)

[1173]

[1174] 실시예 66)

[1175] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올 (화합물 66)의 합성

[1176]

[1177] a) 7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

- [1178] 실시예 49-b)와 동일한 방법으로
7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(90mg, 0.42mmol), 3-디메틸
페닐 보론산(103mg, 0.50mmol), 팔라듐 트리페닐포스핀(24.2mg,
0.021mol)그리고 탄산 칼륨(116mg, 0.84mmol)을
테트라하이드로퓨란/물(3ml/0.5ml)에 녹이고, 80°C온도에서 6시간동안 반응시켜
화합물
7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을
흰색의 고체(86mg, 69.4%)로 얻었다.
- [1179] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 7.81(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.54\text{--}7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.31\text{--}7.22(\text{m}, 2\text{H}),$
 $7.03(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.49\text{--}4.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.95(\text{br s}, 1\text{H}), 3.51\text{--}3.43(\text{m}, 2\text{H})$
MS(ESI): 297.0 ($\text{M}^+ + 1$)
- [1180] b)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-
피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성
- [1181] 실시예 45-c)와 동일한 방법으로
7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(83
mg, 0.28mmol), 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(138mg, 0.42mmol),
그리고 트리에틸아민(78ul, 0.56mmol)을 디클로로메탄(3ml)을 사용하여 녹이고,
실온에서 3시간동안 반응시켜
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-
피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(115mg, 69.8%)로 얻었다.
- [1182] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.24(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.02\text{--}7.93(\text{m}, 1\text{H}), 7.72(\text{s}, 2\text{H}), 7.43\text{--}$
 $7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.30\text{--}7.22(\text{m}, 2\text{H}), 4.55\text{--}4.48(\text{m}, 2\text{H}), 4.04\text{--}3.98(\text{m}, 2\text{H}), 3.94(\text{s}, 3\text{H})$
MS(ESI): 586.9 ($\text{M}^+ + 1$)
- [1183] c)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드
로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성
- [1184] 실시예 45-d)와 동일한 방법으로
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-
피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온(110mg, 0.19mmol), 리튬
브로마이드(65mg, 0.75mmol), 그리고 피페라진(25mg, 0.29mmol)을 N,N-디메틸
포름아마이드(3ml)을 사용하여 녹이고, 100°C온도에서 반응시켜 목적화합물
66인
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드
로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(54mg, 48%)로 얻었다.
- [1185]

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}): \delta = 8.17(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.78(\text{s}, 2\text{H}), 7.50(\text{m}, 2\text{H}), 7.31(\text{m}, 2\text{H}), 4.50(\text{t}, J=4.6\text{Hz}, 2\text{H}), 4.02(\text{t}, J=4.6\text{Hz}, 2\text{H})$
 MS(ESI): 572.9 (M^++1)

[1186]

[1187] 실시예 67)[1188] 1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온 (화합물 67)의 합성

[1189]

[1190] a) 1-[4-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-페닐]-에탄온의 합성

[1191] 3ml 테트라하이드로퓨란/0.5ml 증류수에

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (80.0mg, 0.37mmol), 4-아세틸페닐 보론산(71mg, 0.55mmol), 탄산 칼륨(103mg, 0.74mmol)과 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(21mg, 0.02mmol)를 넣어 80°C에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 얻은 고체는 n-헥산/디에틸에테르 하에서 재결정하여 1-[4-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-페닐]-에탄온을 노란색의 고체(59mg, 62%)로 얻었다.

[1192]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}): \delta = 8.01 (\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.89 (\text{d}, J=1.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.60 (\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.09 (\text{d}, J=1.9\text{Hz}, 1\text{H}), 4.47 (\text{m}, 2\text{H}), 3.96 (\text{br s}, 1\text{H}), 3.48 (\text{m}, 2\text{H}), 2.64(\text{s}, 3\text{H}).$
 MS(ESI): 255.0(M^++1).

[1193]

b)

1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온의 합성

[1194]

10ml 플라스크에

1-[4-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)-페닐]-에탄온(59mg, 0.23mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(287mg, 0.87mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인다. 트리에틸아민(0.32ml, 2.3mmol)을 넣고 실온에서 12시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄으로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온을 흰색의 고체(119mg, 94%)로 얻었다.

[1195] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.31$ (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.05(br s, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.48 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

MS(ESI); 544.9(M^++1).

[1196] c)

1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온의 합성

[1197] 10ml 플라스크에

1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온(119mg, 0.22mmol), 리튬 브로마이드(189mg, 2.2mmol), 피퍼라진(28mg, 0.33mmol)을 넣고 3ml N,N-디메틸 포름아마이드로 녹인 후 100°C에서 2.5시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산(pH=6)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수로 세척했다. 얻은 고체를 메탄올 하에서 재결정하여 목적화합물 67인

1-{4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐}-에탄온(65mg, 56%)을 얻었다.

[1198] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.27$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.00 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

MS(ESI); 530.9(M^++1).

[1199]

[1200] 실시예 68)

[1201] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 68)의 합성

[1202]

[1203] a) 7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1204] 3ml 테트라하이드로퓨란/0.5ml 증류수에

7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (80.0mg, 0.37mmol), 3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘(105mg, 0.45mmol), 탄산 칼륨(103mg, 0.74mmol)과 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(129mg, 0.11mmol)를 넣어 80°C에서 4시간 동안 교반했다. 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=40:1 용매로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색의

고체(72mg, 80%)를 얻었다.

- [1205] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.37$ (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.98 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (m, 2H).
MS(ESI); 244.0(M^++1).

- [1206] b)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

- [1207] 10ml 플라스크에
7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진(72mg, 0.30mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(146mg, 0.45mmol)을 넣고 디클로로메탄으로 녹인다. 트리에틸아민(0.21ml, 1.50mmol)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄으로 용출하는 아민 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(116 mg, 73%)로 얻었다.

- [1208] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.30$ (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.07 (br s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).
MS(ESI); 533.9(M^++1).

- [1209] c)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

- [1210] 10ml 플라스크에
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온(110mg, 0.21mmol), 리튬 브로마이드(56mg, 1.58mmol), 피퍼라진(27mg, 0.32mmol)을 넣고 3ml N,N-디메틸 포름아마이드로 녹인 후 100°C 에서 2시간 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산(pH=6)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수로 세척했다. 얻은 고체를 메탄올 하에서 재결정하여 목적화합물 68인
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (40 mg, 37%)을 얻었다.

- [1211]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.22$ (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.16 (br s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H).

MS(ESI): 519.9(M^++1).

[1212]

[1213] 실시예 69)

[1214] (4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올 (화합물 69)의 합성

[1215]

[1216] 4-히드록시-3-트리플루오로메틸-벤조산(151mg, 0.73mmol)를 N,N-디메틸아세트아마이드(2.0ml)에 녹인 후 -20°C 로 냉각했다. 티오닐클로라이드(0.073ml, 1.00mmol)을 넣고 -20°C 에서 30분간 교반했다. N,N-디메틸아세트아마이드(1.0ml)에 녹인 5-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 적가한 후 -20°C 에서 20분간 교반한 후 실온에서 15시간 교반했다. 물을 넣고 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 얻은 고체를 디클로로메탄하에서 재결정하여 목적화합물 69인 (4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄올을 흰색의 고체(176mg, 78%)로 얻었다.

[1217] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.27$ (br s, 1H), 7.67–7.75 (m, 4H), 7.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).
MS(ESI): 339.1(M^++1).

[1218]

[1219] 실시예 70)

[1220] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄올 (화합물 70)의 합성

[1221]

[1222] a) 7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1223] 3 ml 테트라하이드로퓨란(THF)/0.5ml 증류수에 7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (80.0 mg, 0.37 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로렌-2-일)-1H-인돌 (109 mg, 0.45mmol), 탄산 칼륨 (103 mg, 0.74mmol)과 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (172 mg, 0.15 mmol)를 넣어 80°C 에서 4시간 동안 교반했다. 반응을 종결한 후 에틸아세테이트(EA)로 추출한 다음, 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄(DCM):메탄올=40:1 용매로 용출하는 아민실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을

함유하는 분획을 합하고 증발시켜

7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색의 고체(130mg)를 얻었다.

- [1224] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 8.41 (br s, 1H), 7.96 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, J =2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J =7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.47 (m, 2H)
MS(ESI): 252.1 (M^+ +1)

- [1225] b)
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

- [1226] 10ml 플라스크에 7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (130 mg, 0.52 mmol)과 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드(204 mg, 0.62 mmol)을 넣고 디클로로메탄(DCM)으로 녹였다. 트리에틸아민(0.36 ml, 2.59 mmol)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반했다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄(DCM)으로 추출한 다음 추출액은 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과하고 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄(DCM)으로 용출하는 아민실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온을 흰색의 고체(129 mg, 64% in two steps)로 얻었다.

- [1227] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 8.37 (d, J =2.3 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J =7.2 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)
MS(ESI): 541.9 (M^+ +1)

- [1228] c)
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성

- [1229] 10ml 플라스크에
(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (124 mg, 0.23 mmol), 리튬 브로마이드 (246mg, 2.83 mmol), 피퍼라진(29 mg, 0.34 mmol)을 넣고 5 ml N,N-디메틸 포름아마이드(DMF)로 녹인 후 100°C에서 2시간 교반한다. 물을 적가하여 반응을 종결한 후 1N 염산을 이용하여 약산 (pH=6)으로 만들고 생성된 고체는 여과하고, 증류수로 세척한다. 얻은 고체는 메탄올 하에서 재결정하여 목적화합물 70인
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온의 합성 (77 mg, 64%)을 얻었다.

- [1230]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz): δ = 11.26 (br s, 1H), 10.62(br s, 1H), 8.18 (d, J =1.9 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.39 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.98 (d, J =6.9 Hz, 1H), 6.17 (br s, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.94 (m, 2H)

MS(ESI): 527.9 (M^+ +1)

[1231]

[1232] 실시예 71)

[1233] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 황산염 (화합물 71)의 합성

[1234]

[1235] 25ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (100mg, 0.24mmol)을 테트라하이드로퓨란 (8ml)에 넣고 가열하면서 녹였다. 상온으로 냉각한 후 천천히 1M 황산 용액을 적가하였다. 생성된 고체를 여과하여 흰색고체 (78mg, 69%)로 목적화합물 71을 얻었다.

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz): δ = 9.01 (s, 1H), 8.44(d, J =6.6Hz, 1H), 7.82(s, 2H), 7.53(d, J =6.3Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.05-3.96(m, 2H).

MS(ESI): 412.9 (M^+ +1).

[1237]

[1238] 실시예 72)

[1239] (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페놀레이트 소듐염 (화합물 72)의 합성

[1240]

[1241] 100ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (500mg, 1.20mmol)을 테트라하이드로퓨란 (40ml)에 넣고 가열하면서 녹였다. 상온으로 냉각한 후 천천히 10N 수산화나트륨 용액을 적가하였다. 반응액을 감압증류하여 얻은 잔사를 아세트니트릴과 물 (1:1 비율, 80ml)용매에 녹인 후 동결건조하여 흰색비결정질(240mg, 48%)로 목적화합물 72를 얻었다.

[1242] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz): δ = 8.31(s, 1H), 7.99(d, J =5.7Hz, 1H), 7.49(s, 2H), 6.94(d, J =5.7Hz 1H), 4.38-4.21(m, 2H), 3.97-3.85(m, 2H).

MS(ESI): 412.8 (M^+ +1).

[1243]

[1244] 실시예 73)

[1245] (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페놀레이트 포타슘염 (화합물 73)의 합성

[1246]

[1247] 100ml 플라스크에

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (500mg, 1.20mmol)을 테트라하이드로퓨란 (40ml)에 넣고 가열하면서 녹였다. 상온으로 냉각한 후 천천히 10N 수산화칼륨 용액을 적가하였다. 반응액을 감압증류하여 얻은 잔사를 아세토니트릴과 물 (1:1 비율, 80ml)용매에 녹인 후 동결건조하여 흰색 비결정질(480mg, 92%)로 목적화합물 73을 얻었다.

[1248]

[1249] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8.30(s, 1H), 7.98(d, J =5.4Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 6.89(d, J =5.1Hz, 1H), 4.35-4.25(m, 2H), 3.95-3.85(m, 2H).
MS(ESI); 412.9 (M^+ +1).

[1250]

[1251] 실시예 74)

[1252] (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온 트라이플루오로아세트 산염 (화합물 74)의 합성

[1253]

[1254] 25ml 플라스크에 출발물질인

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온(100mg, 0.22mmol)를 N,N-디메틸 포름아마이드에 녹인 후 피페라진(28.4mg, 1.5당량) 및 리튬 브로마이드(76.4mg, 4당량)를 가한 후 100°C에서 15시간 교반하였다. 감압하에 N,N-디메틸 포름아마이드를 제거한 후 물을 가한 후 현탁(suspension) 상태에서 1N 염산을 이용하여 pH를 6~7로 조정 한 후 30분간 교반한 후 여과하여 얻은 잔사를 트리플루오로아세트산을 0.1%포함한 아세토니트릴:물=90:1 용매로 용출하는 중압 액체크로마토그래피(medium pressure liquid chromatography, MPLC)를 이용하여 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 노란색고체 (50mg, 49%)로 목적 화합물 74를 얻었다.

[1255]

[1256] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz); 8.22(d, J =5.2Hz, 1H), 8.10(br s, 1H), 7.73(s, 2H), 7.24(d, J =5.2Hz, 1H), 4.71(m, 2H), 4.51(m, 2H)
MS(ESI): 428.8(M^+ +1)

[1257]

[1258] 실시예 75)

[1259] 1-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-닐]-피롤리딘-2-온 (화합물 75)의 합성

[1260]

[1261] a) 1-(2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-닐)-피롤리딘-2-온의 합성

[1262] 5 ml 플라스크에 7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (120mg,

0.558 mmol), 피롤리딘-2-온 (142 mg, 1.668 mmol),
 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(Pd2dba3)(51 mg, 0.056 mmol), 그리고
 Xantphos (96 mg, 0.166 mmol)를 넣고 N,N-디메틸 아세트아마이드(1 ml)로
 녹였다. 세슘 카보네이트(Cs2CO3)(364 mg, 1.117 mmol)를 넣고 실온에서 10분
 동안 교반한 후, 마이크로웨이브 방사(50W, 150°C, 20분)를 하였다. 반응용액을
 셀라이트 545를 이용하여 필터한 후 감압하에 건조하였다. 얻어진 잔사는
 디클로로메탄:메탄올=19:1 용매로 용출하는 실리카상에서
 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜
 연노랑 고체(120 mg, 98 %)를 얻었다.

[1263]

[1264] MS(ESI); 220.2 (M⁺+1)

[1265]

[1266] b)

1-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사
 진-7-닐]-피롤리딘-2-온의 합성

[1267] 10 ml 플라스크에

1-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사
 진-7-닐]-피롤리딘-2-온 (120mg, 0.547 mmol) 을 넣고 디클로로메탄(3 ml)로
 녹였다. 디이소프로필아민 (160 μ l, 0.919 mmol)을 넣고 0°C에서 10분 동안
 교반한 후, 3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일 클로라이드 (180 mg, 0.264 mmol)를
 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 물(20 ml)를 넣고 실온에서 10
 분간 교반하였다. 반응 용액을 에틸아세테이트(30 ml)로 추출한 후, 감압 하에
 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄(DCM):에틸 아세테이트=1:2 용매로 용출하는
 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을
 합하고 증발시켜 흰색 고체(6 mg, 2.1 %)를 얻었다.

[1268]

[1269] ¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz); δ = 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.68(s, 2H), 4.46(t, J =4.6Hz, 2H),
 3.99-3.92(m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (t, J =6.9Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H).

[1270]

[1271] c)

1-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥
 사진-7-닐]-피롤리딘-2-온의 합성

[1272] 10ml 플라스크에

1-[1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사
 진-7-닐]-피롤리딘-2-온(6mg, 0.0117mmol)을 넣고 디클로로메탄(2 ml)으로 녹인
 후 0°C로 냉각한다. 디클로로메탄에 1.0M 농도로 녹아있는 보론 트리브로마이드
 (0.2 ml, 0.2 mmol)을 넣고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(3

ml)과 메탄올(0.1 ml)를 넣고 10분간 교반한 후, 여과하고 감압하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄:에틸아세테이트:메탄올=20:1:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 목적 화합물 75를 갈색의 고체(4.6mg, 79%)로 얻었다.

[1273]

[1274] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.22(\text{s}, 1\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{s}, 2\text{H}), 4.44(\text{t}, J=4.6\text{Hz}, 2\text{H}), 3.95(\text{t}, J=4.6\text{Hz}, 2\text{H}), 3.77(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 2\text{H}), 2.55(\text{m}, 2\text{H}), 2.22-2.12(\text{m}, 2\text{H})$.
 $\text{MS}(\text{ESI})$; 495.9(M^++1)

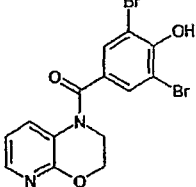
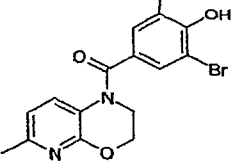
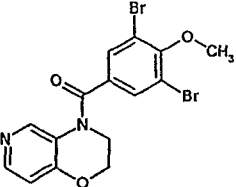
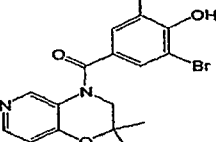
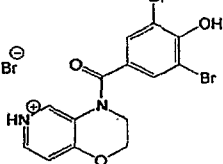
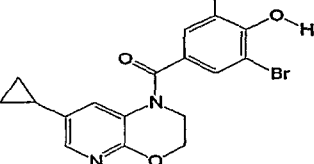
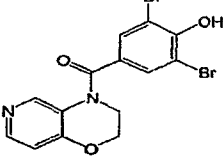
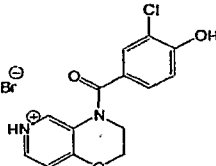
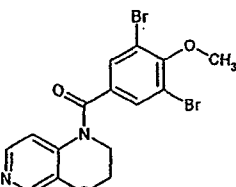
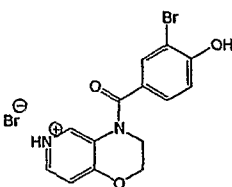
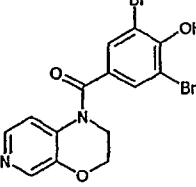
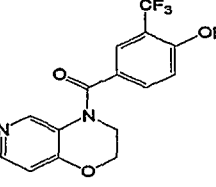
[1275]

[1276] 이상의 실시예들에서 제조된 화합물들의 구조는 하기에 나타낸 바와 같다.

[1277]

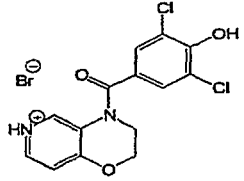
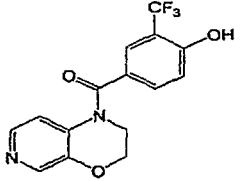
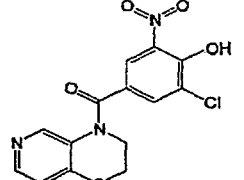
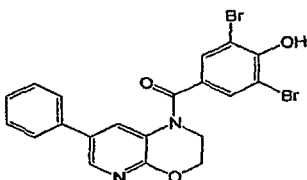
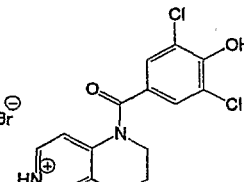
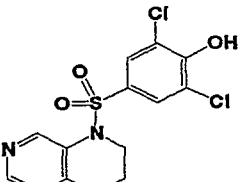
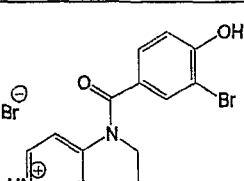
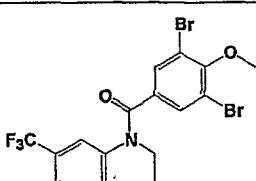
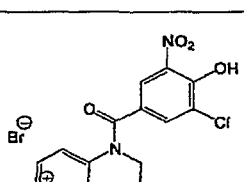
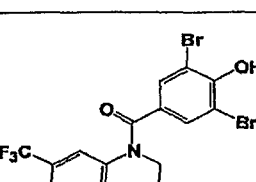
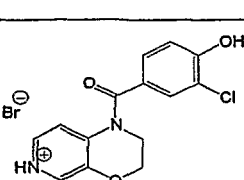
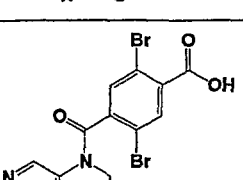
[1278]

[1279]

구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
	1		7
	2		8
	3		9
	4		10
	5		11
	6		12

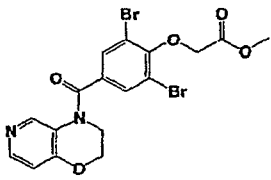
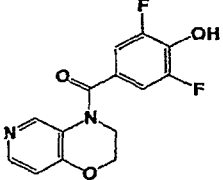
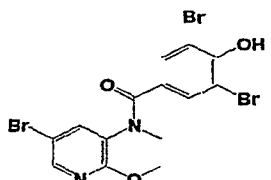
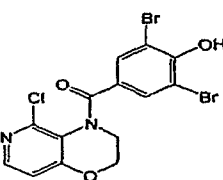
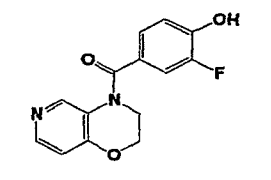
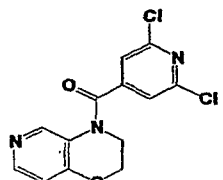
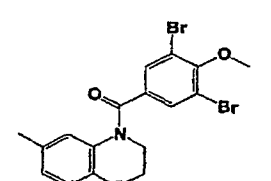
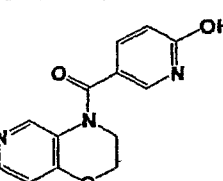
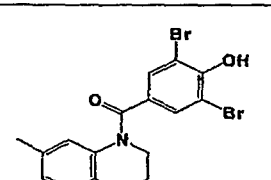
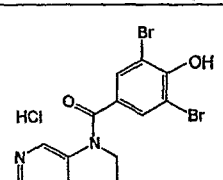
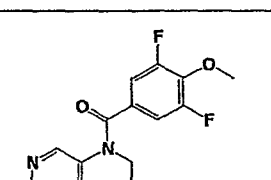
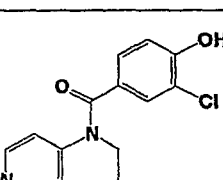
[1280]

[1281]

구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
	13		19
	14		20
	15		21
	16		22-1
	17		22-2
	18		23

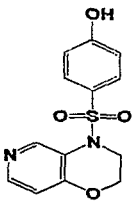
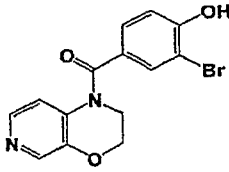
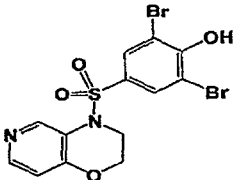
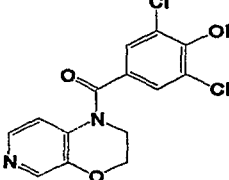
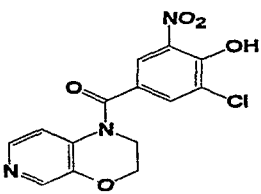
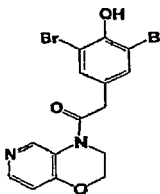
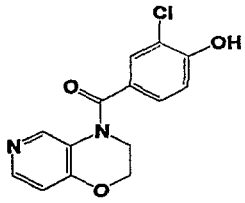
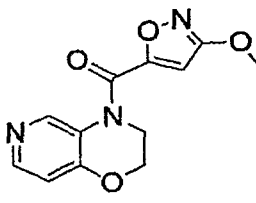
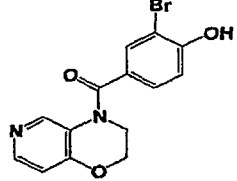
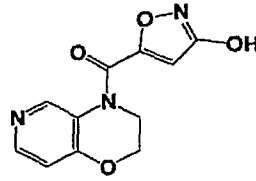
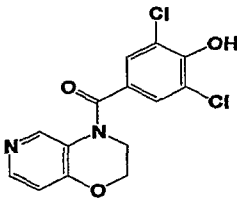
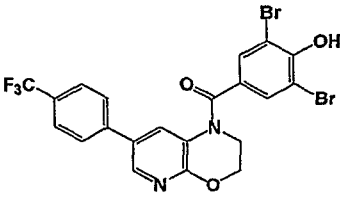
[1282]

[1283]

구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
	24		29
	25		30
	26		31
	27-1		32
	27-2		33
	28		34

[1284]

[1285]

구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
	35-1		40
	35-2		41
	36		42
	37		43
	38		44
	39		45

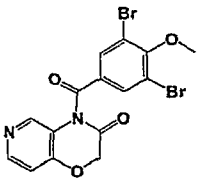
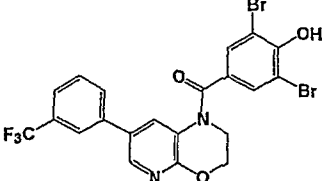
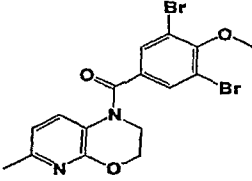
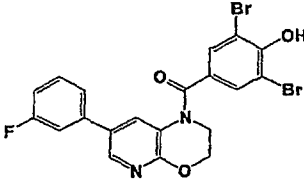
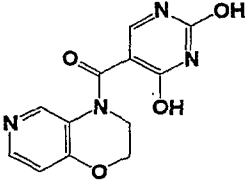
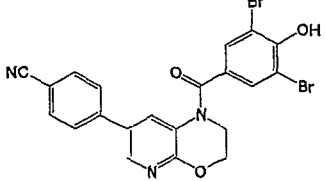
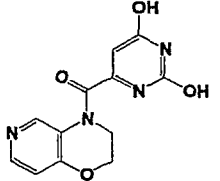
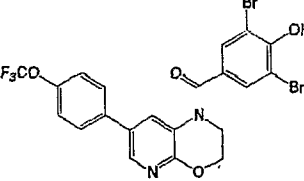
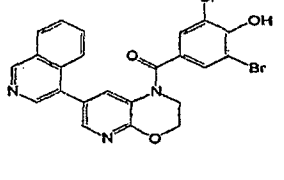
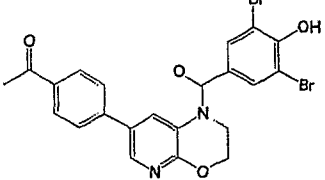
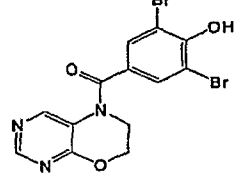
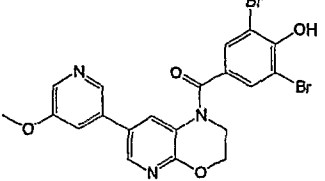
[1286]

[1287]

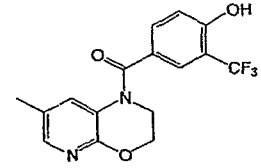
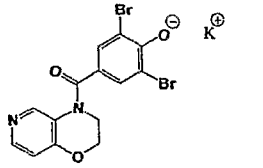
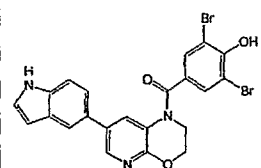
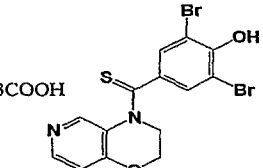
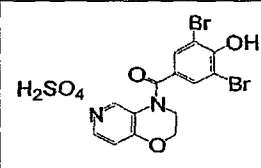
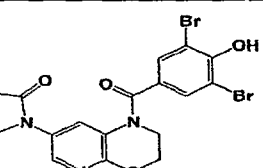
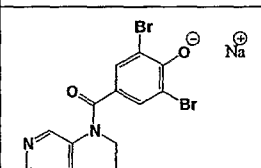
구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
	46		51
	47-1		52
	47-2		53
	48		54
	49		55
	50		56

[1288]

[1289]

구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
	57		63
	58		64
	59		65
	60		66
	61		67
	62		68

[1290]

[1291]	구조	화합물 번호	구조	화합물 번호
		69		73
		70		74
		71		75
		72		

[1292]

[1293] 중간체 합성예 (1)[1294] 5-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 의 합성

[1295]

[1296] a) 5-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온 의 합성

[1297] 3-아미노-5-메틸-피리딘-2-올(1.32g, 10.6mmol)을 질소 분위기 하에서 50ml 무수 N,N-디메틸 포름아마이드에 녹인 후 실온에서 클로로아세틸 클로라이드(1.02ml, 12.72mmol) 용액을 적가했다. 30분 동안 교반한 후 실온에서 탄산 칼륨(3.7g, 26.5mmol)를 적가한 후 반응액을 100°C로 가열하여 18시간 동안 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 물을 가하여 반응을 종결한 후 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜 미색 고체(424mg)를 얻었고 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1298]

[1299] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz); δ = 10.2 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

MS(ESI); 165.0($\text{M}^+ + 1$).

[1300]

[1301] b) 5-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 의 합성

[1302] 5-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(424mg, 2.58mmol)을 질소 분위기 하에서 20ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 0°C로 냉각한 다음 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드 (5.16ml, 5.16mmol)를 적가하고 30분 동안 교반한 후 실온으로 온도를 올리고 1시간 동안 교반했다. 반응액을 다시 0°C로 냉각한 다음 물(0.2ml), 10% 수산화 나트륨(0.4ml)과 물(0.6ml)를 차례로 적가하고 실온에서 격렬하게 1시간 동안 교반했다. 생성된 고체는 여과하고 과량의 에틸 아세테이트로 세척 후 여과액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜 5-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색 고체(100mg, 26% in two steps)을 얻었다.

[1303] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; δ = 7.42 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).
MS(ESI); 151.0($\text{M}^+ + 1$).

[1304]

[1305] 중간체 합성에 (2)[1306] 7-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 의 합성

[1307]

[1308] a) 2-클로로-5-메틸-3-니트로-피리딘 의 합성

[1309] 5-메틸-3-니트로-피리딘-2-올(5g, 32.4mmol)과 벤질트리메틸 암모늄 클로라이드(3.01g, 16.2mmol)를 아세토니트릴에 녹인 후 포스포러스 옥시클로라이드(9.0ml, 97.2mmol)를 넣고 80°C에서 6시간 교반했다. 반응액을 냉각하고 반응용액을 얼음물에 부어 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 고체로 2-클로로-5-메틸-3-니트로-피리딘(5.39g, 97%)을 얻었다.

[1310]

[1311] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; δ = 8.45 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 2.46 (s, 3H).
MS(ESI); 173.0($\text{M}^+ + 1$)

[1312]

[1313] b) (5-메틸-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르 의 합성

[1314] 히드록시-아세트산 메틸 에스테르(3.96g, 47.0mmol)를 질소 분위기 하에서 50ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 실온에서 수소화 나트륨(2.01g, 53.2mmol)를 첨가했다. 30분 동안 교반한 후 실온에서 2-클로로-5-메틸-3-니트로-피리딘(5.39g, 31.3 mmol)을 15ml 무수

테트라하이드로퓨란에 녹여 적가한 후 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반했다. 물을 가하여 반응을 종결한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 얻은 고체는 디클로로메탄/에테르 하에서 재결정하여 (5-메틸-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르를 노란색의 고체(5.47g, 77%)로 얻었다.

[1315]

[1316] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.16$ (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
MS(ESI): 227.0($\text{M}^+ + 1$).

[1317]

[1318] c) 7-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[1319] 250ml 둥근 플라스크에 (5-메틸-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르(5.47g, 23.9mmol), 제2 염화주석(18.1g, 95.6mmol)를 넣고 24ml 진한 염산으로 녹인 후 80°C 에서 1시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 10% NaOH를 가하여 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=19:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 얻은 고체는 디클로로메탄/메탄올/테트라하이드로퓨란 하에서 재결정하여 7-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온을 옅은 갈색의 고체(2.65g, 67%)로 얻었다.

[1320]

[1321] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: $\delta = 8.17$ (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.94 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).
MS(ESI): 165.0($\text{M}^+ + 1$).

[1322]

[1323] d) 5-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1324] 5-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(1.5g, 9.1mmol)을 질소 분위기 하에서 20ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 0°C 로 냉각한 다음 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(11ml, 10.9mmol)를 적가하고 30분 동안 교반한 후 실온으로 온도를 올리고 1시간 동안 교반했다. 반응액을 다시 0°C 로 냉각한 다음 물(0.3ml), 10% 수산화 나트륨(0.6ml)과 물(0.9ml)를 차례로 적가하고 실온에서 격렬하게 1시간 동안 교반했다. 생성된 고체는 여과하고 과량의 에틸 아세테이트로 세척 후 여과액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜 5-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 흰색 고체(680mg, 50%)로 얻었다.

얻었다.

- [1325] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7.42$ (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).
MS(ESI); 151.0($\text{M}^+ + 1$).

[1326]

[1327] 중간체 합성에 (3)

[1328] 7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[1329]

[1330] a) (5-브로모-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

- [1331] 히드록시-아세트산 메틸 에스테르(46mg, 0.50mmol)를 질소 분위기 하에서 2 ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 실온에서 수소화 나트륨(40mg, 1.0mmol)를 첨가하고 30분 동안 교반한 후 실온에서 5-브로모-2-클로로-3-니트로-피리딘(100mg, 0.42mmol)을 1ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹여 적가한 후 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반했다. 물을 가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=9:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 (5-브로모-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르를 노란색의 고체(144mg, 99%)로 얻었다.

[1332]

- [1333] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.47$ (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
MS(ESI); 290.9($\text{M}^+ + 1$).

[1334]

[1335] b) 7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

- [1336] 10ml 둥근 플라스크에 (5-브로모-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르(144mg, 0.49mmol), 제2 염화주석(375mg, 1.96mmol)을 넣고 3ml 진한 염산으로 녹인 후 80°C에서 1 시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 10% 수산화 나트륨을 가하여 중화하고, 디클로로메탄으로 추출한 후, 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 얻은 고체를 테트라하이드로퓨란/메탄올 하에서 재결정하여, 7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온을 흰색 고체(59mg, 52%)로 얻었다.

[1337]

- [1338] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.0$ (br s, 1H), 7.88 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H).
MS(ESI); 228.9($\text{M}^+ + 1$).

[1339]

[1340] 중간체 합성에 (4)[1341] 7-플루오로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온 의 합성

[1342]

[1343] a) 2-클로로-5-플루오로-3-니트로-피리딘 의 합성

[1344] 5-플루오로-3-니트로-피리딘-2-올(2g, 12.7mmol)과 벤질트리메틸 암모늄 클로라이드(1.17g, 6.35mmol)를 아세트니트릴에 녹인 후 포스포러스 옥시클로라이드(3.5ml, 38.1mmol)를 넣고 80°C에서 6시간 교반했다. 반응액을 냉각하고 반응용액을 얼음물에 부어 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출한 다음 추출액은 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=30:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 노란색의 액체(1.57g, 70%)를 얻었다.

[1345]

[1346] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 8.56 (d, J =2.7Hz, 1H), 8.40 (dd, J =6.5Hz, 2.7Hz, 1H).
MS(ESI): 176.9(M^+ +1).

[1347]

[1348] b) (5-플루오로-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르 의 합성

[1349] 히드록시-아세트산 메틸 에스테르(0.96g, 10.7mmol)를 질소 분위기 하에서 2ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹인 후 실온에서 수소화 나트륨(0.42g, 10.7mmol)를 첨가했다. 30분 동안 교반한 후 실온에서 2-클로로-5-플루오로-3-니트로-피리딘(1.57g, 8.89mmol)을 15ml 무수 테트라하이드로퓨란에 녹여 적가한 후 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반했다. 물을 가하여 반응을 종결한 후 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 n-헥산:에틸 아세테이트=9:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 (5-플루오로-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르를 노란색의 액체(1.35g, 66%)로 얻었다.

[1350]

[1351] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ = 8.25 (d, J =2.7Hz, 1H), 8.40 (dd, J =6.9Hz, 2.7Hz, 1H z), 5.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
MS(ESI): 231.1(M^+ +1).

[1352]

[1353] c) 7-플루오로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온 의 합성

[1354] 250ml 둥근 플라스크에 (5-플루오로-3-니트로-피리딘-2-일옥시)-아세트산 메틸 에스테르(1.35g, 5.87 mmol), 제2 염화주석(4.45g, 23.48mmol)를 넣고 15ml 진한

염산으로 녹인 후 80°C에서 1 시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 10% 수산화 나트륨을 가하여 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 얻은 고체는 테트라하이드로퓨란/메탄올 하에서 재결정하여 7-플루오로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온을 베이지색의 고체(0.70g, 71%)로 얻었다.

[1355]

[1356] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11.0$ (br s, 1H), 7.77 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H).

MS(ESI); 168.9(M^++1).

[1357]

[1358] 중간체 합성에 (5)[1359] 8-클로로-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1360]

[1361] a) 2,4-디클로로-3-니트로-피리딘의 합성

[1362] 3-니트로-피리딘-2,4-디올(5.0g, 0.032mmol)을 포스포러스 옥시클로라이드(30ml)에 녹인 후 반응액을 100°C로 가열하여 18시간 동안 교반했다. 반응액을 0°C로 냉각한 후 물을 서서히 가하여 반응을 종결한 후 암모니아수(NH_4OH) 용액을 서서히 적가하여 중화시켰다. 이후 유기층을 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 잔사는 디클로로메탄 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 얻은 갈색의 고체(4.01g, 65%)를 얻었다.

[1363] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8.44$ (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H).

[1364]

[1365] b) 4-클로로-3-니트로-피리딘-2-올의 합성

[1366] 2,4-디클로로-3-니트로-피리딘(4.01g, 20.8mmol)와 세슘아세테이트(8.0g, 41.6mmol)을 질소 분위기 하에서 무수 N,N-디메틸 포름아마이드(104ml)에 녹인 후 반응액을 80°C로 가열하여 18시간 동안 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 물을 가하여 반응을 종결했다. 이후 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류했다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 무수 나트륨 설페이트 (Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜 얻은 노란색의 고체(1.69g, 47%)를 얻었다.

[1367]

[1368]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 8.24 (d, J =5.7Hz, 1H), 7.09 (d, J =5.7Hz, 1H).

[1369]

[1370] c) 3-아미노-4-클로로-피리딘-2-올의 합성

[1371] 4-클로로-3-니트로-피리딘-2-올(1.69g, 9.72mmol)와 제2 염화주석·2수화물($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(10.97g, 48.62mmol)을 에탄올(32ml)에 녹인 후 70°C로 가열하여 2시간 동안 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 에탄올을 감압 하에서 증류했다. 잔사는 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 이용하여 중화시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켜 옅은 노란색의 고체(650mg, 46%)를 얻었다.

[1372]

[1373] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 10.8 (br s, 1H), 7.45 (d, J =5.4Hz, 1H), 6.69 (d, J =5.1Hz, 1H), 4.73 (br s, 2H).

[1374]

[1375] d) 8-클로로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온의 합성

[1376] 3-아미노-4-클로로-피리딘-2-올(650mg, 4.49mmol)을 질소 분위기 하에서 무수 N,N-디메틸 포름아마이드(22ml)에 녹인 후 실온에서 클로로아세틸 클로라이드(0.394ml, 4.94mmol) 용액을 적가하고 30분 동안 교반한 후 실온에서 탄산 칼륨(1.55g, 11.24mmol)를 적가한 후 반응액을 100°C로 가열하여 18시간 동안 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 물을 가하여 반응을 종결한 후 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류하였다. 잔사는 디클로로메탄과 디이소프로필에테르로 재결정하여 하얀색의 고체(608mg, 73%)를 얻었다.

[1377]

[1378] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 10.6 (s, 1H), 7.91 (d, J =5.7Hz, 1H), 7.04 (d, J =5.4Hz, 1H), 4.75 (s, 2H).

[1379]

[1380] e) 8-클로로-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성

[1381] 8-클로로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온(600mg, 3.25mmol)을 질소 분위기 하에서 무수 테트라하이드로퓨란(16ml)에 녹인 후 0°C로 냉각한 다음 테트라하이드로퓨란에 1.0M 농도로 녹아있는 리튬 알루미늄 하이드라이드(6.5ml, 6.50mmol)를 적가하고 30분 동안 교반한 후 실온으로 온도를 올리고 1시간 동안 교반했다. 반응액을 다시 0°C로 냉각한 다음 물(0.26ml), 10% 수산화 나트륨(0.52ml)과 물(0.78ml)를 차례로 적가하고 실온에서 격렬하게 1시간 동안 교반했다. 생성된 고체는 여과하고 과량의 에틸 아세테이트로 세척 후 여과액을

물과 포화식염수로 세척, 무수 나트륨 설페이트(Na_2SO_4)로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 증류시켰다. 잔사는 디클로로메탄:메탄올=50:1 용매로 용출하는 실리카상에서 컬럼크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시켜 얻은 노란색의 고체(385mg, 70%)를 얻었다.

[1382]

[1383] ^1H -NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 7.47 (d, J =5.4Hz, 1H), 6.72 (d, J =5.1Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 6.72 (m, 2H).

[1384]

[1385] 실험에 1: hURAT1를 통한 Urate reuptake 활성 억제 실험

[1386]

[1387] [사람의 신장세포주에서 hURAT1의 일시적 과발현 유도]

[1388] 사람의 신장세포주인 HEK293을 OptiMEM 배지를 사용하여 100mm dish에 3×10^6 로 24시간 동안 배양하였다. hURAT1의 발현을 위하여 transfection 혼합액 (Fugene6 18ul:hURAT1 DNA 6ug=3:1, in 600ul OptiMEM 배지/dish)을 준비하여 15분간 실온에 방치하였다. 각 dish 별로 600 μl 의 혼합액을 주입하고 37°C 세포배양기에서 24시간 동안 배양하였다. hURAT1이 과발현된 HEK293 세포주를 trypsin 효소를 처리하여 떼어낸 후 Poly-D-Lysine이 표면처리된 24 well plate에 6×10^5 cell/ well 농도로 옮겨 심고 24시간동안 배양하였다.

[1389]

[1390] [hURAT1이 과발현된 HEK293 세포주에서 요산흡수 실험]

[1391] 실시예에서 제조된 본 발명의 화합물들을 DMSO 용액에 농도별로 1000배 농도로 조제하고 PBS 완충액에 1.25배 희석하여(1 μl in 800 μl PBS) 최종 0.01, 0.1, 1, 10 μM 농도로 조제하였다. hURAT1 과발현 세포주는 1 ml의 PBS 완충액으로 한 번 세척하였다. 세척 후, PBS 완충액을 제거하고 1.25배 PBS용액에 희석 조제한 검체를 각 well에 200 μl 씩 처리하여 37°C 세포배양기에서 30분간 배양하였다. 배양 후, 각 well당 500 μM 의 [^{14}C]가 표지된 요산을 50 μl 씩 처리하여 최종 100 μM /well 조건으로 2분간 방치하여 요산흡수실험을 수행하였다. 1 ml의 PBS 완충액으로 세포를 두 번 세척하였다.

[1392] 요산흡수의 측정을 위해 각 well 당 150 μl 의 M-per 완충액(PIERCE)으로 세포를 용해하여 37°C 세포배양기에서 30분간 방치하였다. 세포 용해액 150 μl 를 취하여 베타선 측정용 시험관에 넣고 scintillation cocktail 4 ml를 넣었다. 액체 scintillation counter에서 세포내로 흡수된 [^{14}C]요산의 CPM값을 측정하였다. 각 검체 별 요산 흡수 억제도에 대한 IC_{50} 는 컴퓨터 수식 처리에 의하여 분석하였다. 평가결과는 표 1에 나타내었다.

[1393]

[1394]

[표 1] 뇨산 흡수 억제도 평가

화합물 번호	IC ₅₀ (μM) hURAT	화합물 번호	IC ₅₀ (μM) hURAT	화합물 번호	IC ₅₀ (μM) hURAT
1	0.079	22-1	0.0888	49	0.311
2	0.1365	22-2	0.0043	50	0.0044
3	0.0165	24	0.3635	51	0.0115
4	0.023	25	0.0073	52	0.0103
5	0.1745	27-1	0.036	53	0.0562
6	0.0565	27-2	0.012	55	0.0488
7	0.3	29	0.2346	58	0.7417
8	0.353	30	0.028	61	0.002
9	0.02	35-2	0.277	62	0.1284
10	0.334	36	0.1745	63	0.0123
11	0.175	37	0.2117	64	0.007
12	0.0408	38	0.0964	65	0.003
13	0.337	39	0.0884	66	0.0358
14	0.1255	41	0.3755	67	0.0078
15	0.458	42	0.2	68	0.0232
16	0.93	45	0.0197	69	0.0331
17	1	46	0.0047	70	0.0048
19	0.2687	47-1	0.5162	74	0.006
20	0.034	47-2	0.0179		
21	0.954	48	0.0933		

[1395]

[1396] 실험예 2: CYP2C9 효소 억제 실험

[1397] 실시예에서 제조된 본 발명의 화합물들을 DMSO 용액에 조제하여 10초간 진탕한 후 1시간 동안 초음파 처리하였다. 검체를 10 mM 농도에서 10배수로 순차적으로 희석하고 5초간 진탕하였다. 검체를 증류수에 125배수로 희석하고 15분간 진탕하여 균등한 혼합액이 되도록 조제하고 최종 0.02, 0.2, 2, 20 μM 농도로 조제하였다. CYP450-2C9 효소 억제 실험은 효소 활성 평가 kit (Promega)에서 제공된 실험법에 의하여 실행하였다.

[1398]

[1399] [4배수 CYP2C9혼합액 조제]

[1400] Luciferin이 없는 증류수 9.75 μl 에 1M 인산화칼륨 수용액 1.25 μl, Luciferin-H (5mM) 용액 1 μl, CYP2C9 membrane 0.5 μl 를 시료의 수에 비례하여 각각 혼합하여 조제하였다. CYP2C9 membrane과 동일한 단백질 사용량에 대한 보정을 위하여 동일한 조성의 혼합액 용량에 Control membrane 0.26 μl 를 넣고 Luciferin 이 없는 증류수는 9.99 μl 로 맞추었다.

[1401] [2배수 NADPH 혼합액 조제]

[1402] Luciferin이 없는 증류수 22 μl 에 kit에서 제공한 A 용액 2.5 μl, B 용액 0.5 μl 를

시료의 수에 비례하여 각각 혼합하여 조제하였다.

[1403] [Luciferin 검출 시약의 조제]

[1404] 기지의 제공된 파우더상의 luciferic 검출 시약에 제공된 P450-Glo™ 완충용액 50 ml을 넣어 혼합하고 차광하여 -20°C에서 보관하였다.

[1405]

[1406] [실험법]

[1407] 검체를 96 well의 차광된 흰색 plate에 각 12.5 μ l 씩 넣고 blank로서 검체의 용매 조건과 동일한 조건의 용매를 12.5 μ l 넣었다. 미리 조제한 4배수 CYP2C9 혼합액을 각 검체 및 blank에 12.5 μ l 씩 분주하였다. 대조군으로서 증류수 12.5 μ l 를 well에 넣고 control membrane 12.5 μ l 를 넣어 함께 혼합하였다. 37°C 항온기에서 10분간 방치한 후 미리 조제한 2배수 NADPH 혼합액을 25 μ l 씩 각 대조군 및 검체를 포함한 모든 시료에 분주하고 잘 혼합하여 37°C 항온기에서 30분간 방치하였다. 방치 후 Luciferin 검출 시약 50 μ l 를 각 대조군 및 검체를 포함한 모든 시료에 분주하고 잘 혼합하여 37°C 항온기에서 20분간 방치하였다. CYP2C9효소에 대한 검체의 활성을 인광 측정기에서 분석하여 효소 억제도를 kit에서 제공하는 공식에 대입하여 IC₅₀를 분석하였다.

[1408] 그 평가결과는 표 2에 나타내었다. Benzbromaron 의 CYP2C9 효소의 억제 활성 약효는 40nM로 보고되어 있으며(문헌 [Dermot F. McGinnity et al., Drug Metabolism and Disposition, 33, p1700-1707 (2005)] 참조), 본 실험계에서의 활성은 51 nM 이었다.

[1409]

[1410]

[표 2] 효소 억제도 평가

화합물 번호	IC ₅₀ (μM) CYP2C9	화합물 번호	IC ₅₀ (μM) CYP2C9	화합물 번호	IC ₅₀ (μM) CYP2C9
1	12.08	27-2	>20	50	1.26
2	>12	29	>20	51	8.8
3	24.5	30	>40	52	>20
4	24.3	31	>20	53	10.27
6	3.05	32	>20	54	>6
7	>20	34	19.58	55	8.87
8	>20	35-1	>20	56	>20
9	>20	35-2	>20	57	>20
10	>60	36	1.93	58	>20
11	>60	37	>20	59	>20
12	>60	38	>20	60	>20
13	>60	39	>20	61	1.23
14	16.56	40	15.09	62	>20
15	4.5	41	>20	63	1.11
16	3.5	42	18.39	64	5.54
18	9.7	43	>20	65	12.43
19	6.8	44	>20	66	1.34
20	5.2	45	1.18	68	1.39
21	1.11	46	1.09	69	>20
22-1	13.42	47-1	>20	70	10.79
22-2	9.45	47-2	>20	71	>20
24	>20	48	1.68	74	16.71
25	>20	49	>20	75	11.58
27-1	>20				

[1411]

[1412] 실험에 3: pH에 따른 용해도 시험

[1413]

[1414] [제1액]

[1415] 염화나트륨 2.0 g에 염산 7.0 mL 및 물을 넣어 녹여 1000 mL로 하였다. 이 액은 무색 투명하였고, 그 pH는 약 1.2이었다.

[1416] [제2액]

[1417] 0.2 mol/L 인산이수소칼륨시액 250 mL에 0.2 mol/L 수산화 나트륨 시액 118 mL 및 물을 넣어 1000 mL로 하였다. 이 액은 무색 투명하였고 그 pH는 약 6.8이었다.

[1418]

[1419] [실험방법]

[1420] 실시예에서 제조된 본 발명의 화합물들에 대하여 제1액과 제2액에 각각 2mg/mL가 되도록 조제한 후, 10초 간의 진탕 및 1분간의 초음파 처리를 거쳐 37°C에서 2시간 동안 가온하였다. 가온을 마친 시험액은 필터를 통과시켜 시험액

중의 녹지 않은 화합물을 제거하였다. 최종적으로 화합물이 완전히 녹아 있는 분획 중 100 μl 를 취하고, 여기에 아세토니트릴 100 μl 를 첨가하여 분석용액을 조제하였다. 각 시험액에 대한 분석용액에 대하여 액체크로마토그래피를 이용해 용해도를 측정하였다. 제1 액과 제2액에서의 용해도 평가결과는 표 3에 나타내었다.

[1421]

[1422] [표 3] 용해도

화합물 번호	용해도 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		화합물 번호	용해도 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	pH 1.2	pH 6.8		pH 1.2	pH 6.8
1	56.1	276.8	33	1576.5	809.5
3	1420.1	886.5	35-2	1458.1	233.7
4	1927	970	36	1561.7	743.1
7	105.8	109.1	37	1931.1	114.2
8	986	344	39	1339.3	480.5
12	1882	132	40	1317.92	473.19
13	1395	847	41	808.87	156.54
14	1479	747.2	42	1310.4	142.6
15	1511	453	43	1260.4	1007.6
17	1612	1890	44	1960	2095.4
22-2	<0.1	153	47-2	6.4	329.6
24	1254.6	133.6	59	2242.5	676.2
27-2	207.3	578.9	60	2125.3	599.6
29	1085.7	381.9	62	34.8	624
30	7.2	332	71	2138.2	344.7
31	1846.64	198.66	72	1873.1	375.4
32	1960.9	1474	73	1153.1	565.1

[1423]

[1424] 실험예 4: 원숭이 모델 약효평가 실험

[1425]

[1426] *in vitro* 실험 결과상 우수 활성을 보인 실시예4 화합물에 대하여 Cebus 원숭이를 이용한 혈중 및 요중요산치 변화를 측정하여 실시예4 화합물의 요산 배설촉진 작용의 약효평가를 실시하였다. 위약 대조군으로 부형제(0.5% MC용액) 투여군과 약효 비교 대조군으로는 종래의 선행약물인 벤즈브로마론(benzbromarone) 투여군과 비교 평가하였다.

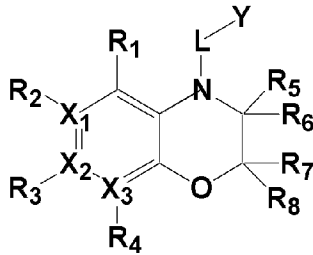
[1427] 평가검체의 투여는 임상투여 경로에 준하여 경구투여로 실시하였다. 검체 투여량은 대조약물(benzbromarone)은 15mg/kg 경구투여하였고, 실시예4 화합물은 동량의 15mg/kg과 저용량 7.5mg/kg와 3.75mg/kg를 경구투여하였다. 시험물질조제는 부형제(0.5% MC용액)에 용해시켜 조제하였다. 정확한 양의 투여를 위해 조제액을 충분히 교반한 후 주사기에 충전하여 경구용 카테터를 이용해 피험물질을 투여 후 세척(washing)액(부형제, 0.5% MC용액)을 이용하여

경구용 카테터 내의 시험물질 잔량을 완전히 투여하였다. 투여는 1일 1회 실시하였다.

- [1428] 검체 투여 후 시간대별(0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24시간)로 혈액과 뇨 샘플을 채취한 후, 채취된 혈액과 뇨 샘플 중의 요산(uric acid), 크레아티닌(creatinine), 유산(lactic acid)의 농도를 측정하여 혈중내 요산농도저하작용과 요중요산배설촉진 작용을 분석하였다.
- [1429] 실시예4 화합물 3.75mg/kg, 7.5mg/kg, 15mg/kg투여군의 요산배출률(Fractional Excretion Rate, FEua)은 측정 시간대 0~8시간 동안 각각 $24.1 \pm 13.3\%$, $31.6 \pm 13.3\%$, $33.2 \pm 19.8\%$ 로 위약대조군의 $8.5 \pm 1.5\%$ 과 비교하여 우수한 약효를 나타내었으며, 또한 동반하는 혈중내의 요산치 저하작용 관련하여 실시예 4 화합물 3.75mg/kg, 7.5mg/kg, 15mg/kg의 약물 투여 4시간 이후 측정된 요산치는 각각 3.88 mg/dL, 3.66mg/dL, 3.40 mg/dL로 위약대조군의 5.10 mg/dL 와 비교하여 확실한 요산 저하작용을 보였다.
- [1430] 대조약물 (benzbromarone) 투여군의 0~8시간에서 $20.0 \pm 10.5\%$ 이었으며, 4시간 이후 측정된 혈중요산치는 3.80 mg/dL 이었다.
- [1431] 상기의 결과로부터 Cebus 원숭이를 이용한 약효평가결과, 요산배출률에 대하여 약물의 주요 약효시간대인 0~8시간대를 비교하면 동량의 15mg/kg 투여량에서 실시예4 화합물은 요산 배설촉진작용이 대조약물(benzbromarone)에 비교하여 160%로 나타나 현저하게 우수한 약효가 관찰되었다. 더욱이 대조약물(benzbromarone) 투여량(15mg/kg)의 4분의 1에 해당하는 3.75mg/kg 에서의 요산배출률은 $24.1 \pm 13.3\%$ 로 대조약물(benzbromarone)의 $20.0 \pm 10.5\%$ 과 동등 이상의 약효를 보였다.
- [1432] 본 Cebus 원숭이를 이용한 요산배설촉진작용 실험 결과, 실시예4 화합물은 대조약물 (benzbromarone) 보다 우수한 약효를 나타내었다.
- [1433] 한편, 실시예3 화합물과 선행특허 WO2006/057460에서 공개된 화합물과의 비교 평가에서도 실시예 3 화합물은 WO2006/057460의 화합물에 비교하여 약 180% 우수한 요산배설촉진작용이 관찰되었다.
- [1434] 상기의 원숭이 약효평가 실험은 일본의 CRO위탁기관인 일본생물과학센타(JBS, 日本生物科學センタ)에 의뢰하여 평가한 결과이다.

청구범위

- [1] 하기 화학식 I의 구조를 갖는 헤테로사이클 유도체 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염:
[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1 , X_2 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이고,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 알킬; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알케닐; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알키닐; C_1 - C_6 히드록시알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 인산기; N-옥사이드; 아마이드; C_1 - C_6 알킬아마이드; 알데히드; 하이드록시산; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 알킬설파이드; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 알킬티오닐; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 알킬설포닐; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 옥시알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_8 알킬카르보닐알킬; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알카노일; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알콕시카르보닐; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알카노일옥시; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_{12} 모노 또는 바이사이클로알킬; 비치환 또는 치환된 C_4 - C_{12} 사이클로알킬알킬; 비치환 또는 치환된 C_6 - C_{12} 아릴; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_3 - C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 비치환 또는 치환되고, 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴; 로 구성된 군에서 선택되며

[단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다],

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5원 내지 11원 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수도 있고,

R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6 알킬; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알케닐; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_7 알키닐; C_1 - C_6 히드록시알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_6

할로알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알콕시; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C₂-C₇ 알카노일; 인산기; N-옥사이드; 아마이드; C₁-C₆ 알킬아마이드; 알데히드; 하이드록사믹 산; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬설파이드; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬티오닐; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬설포닐; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C₃-C₈ 알킬카르보닐알킬; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기(C=O) 또는 티오닐기(C=S)를 형성할 수도 있고, R₇ 및 R₈이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기(C=O) 또는 티오닐기(C=S)를 형성할 수도 있으며, L은 카르보닐기(-C(=O)-), 설포닐기(-S(=O)₂-), C₁-C₆ 알킬 카르보닐, 카르보닐 C₁-C₆ 알킬 또는 티오닐기(-C(=S)-)를 형성할 수 있으며, Y는, R₉, R₁₀, 및 R₁₁로 치환된 포화 또는 불포화 C₃-C₁₂ 모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬; 비치환 또는 치환된 C₂-C₇ 알케닐; 비치환 또는 치환된 C₂-C₇ 알키닐; C₁-C₆ 히드록시알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알콕시; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬설파이드; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬티오닐; 하이드록사믹 산; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 아마이드; C₁-C₆ 알킬아마이드; 비치환 또는 치환된 C₂-C₇ 알카노일; 알데히드; 비치환 또는 치환된 C₃-C₈ 에스테르; 비치환 또는 치환된 C₃-C₈ 에스테르옥시; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬설포닐; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C₃-C₈ 알킬카르보닐알킬; 인산기; 및 N-옥사이드 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나, 단, Y가 페닐인 경우에는 i) R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R₉, R₁₀, 및 R₁₁는 모두 수소가 아니고, Y가 피리디닐인 경우에는 R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[2]

제1항에 있어서,

L은 카르보닐기(-C(=O)-), 설포닐기(-S(=O)₂-), 또는 티오닐기(-C(=S)-)인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[3]

제1항에 있어서,

R₅, R₆, R₇ 및 R₈는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시;

비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알카노일; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$) 또는 티오닐기($C=S$)를 형성할 수도 있고, R_7 및 R_8 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$) 또는 티오닐기($C=S$)를 형성할 수도 있는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[4] 제1항에 있어서,

Y 는, R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 포화 또는 불포화 C_5 - C_6 카보사이클릴; 및 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 5원 내지 6원 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택(여기서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 상기 제1항에서 정의된 바와 같다)되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[5] 제 1 항에 있어서,

R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 아마이드; C_1 - C_6 알킬아마이드; 비치환 또는 치환된 C_2 - C_5 알카노일; 알데히드; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_7 에스테르; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_7 에스테르옥시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬설폰; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 옥심알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 아미노알킬; 비치환 또는 치환된 C_3 - C_7 알킬카르보닐알킬; 인산기; 및 옥사이드 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나, 단, Y 가 페닐인 경우에는 i) R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 모두 수소가 아니고, Y 가 피리디닐인 경우에는 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[6] 제 1 항에 있어서,

R_1 , R_2 , R_2 , R_3 및 R_3 , R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5원 내지 6원 카보사이클 또는 헤테로사이클(헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함)을 형성하는 것을 특징으로 하는, 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[7] 제 1 항에 있어서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1 - C_4 할로알킬; 비치환

또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알콕시카르보닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일옥시; 비치환 또는 치환된 C_3-C_{10} 모노 또는 바이사이클로알킬; 비치환 또는 치환된 C_4-C_{11} 사이클로알킬알킬; 비치환 또는 치환된 C_6-C_{10} 아릴; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{10} 모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 비치환 또는 치환되고, 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 10원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴; 로 구성된 군에서 선택되나, 단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는,

화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[8] 제 1 항에 있어서,

C_3-C_{12} 모노 또는 바이사이클로알킬이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 또는 이들 중 동일 내지 상이한 두개가 융합된 바이사이클로알킬 인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[9] 제 1 항에 있어서,

C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 또는 이들 중 동일 내지 상이한 두개 이상이 융합된 폴리사이클로알킬, 또는 카보아릴 인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[10] 제 1 항에 있어서,

1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴이 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 벤조이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 퓨라닐, 피라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피리다지닐, 이소벤조피라닐, 크로멘닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 퓨리닐, 피롤리닐, 크로만닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[11] 제 1 항에 있어서,

X_2 는 탄소이고, X_1 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1 및 X_3 중 적어도 하나는 질소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[12] 제 1 항에 있어서,

R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 및 비치환 또는 치환되고, 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 10원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴; 로 구성된 군에서 선택되거나, R_1, R_2, R_2, R_3 및 R_3, R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5원 내지 6원 카보사이클을 형성할 수도 있으나, 단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는, 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[13] 제 1 항에 있어서,

Y 는, R_9, R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 방향족 5원 내지 6원 카보사이클 또는 헤테로사이클(여기서 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 상기 제1항에서 정의된 바와 같다)인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[14] 제 1 항에 있어서,

R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 니트로; 카르복실산기; 및 비치환 또는 치환된 에스테르옥시 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나, 단, Y 가 페닐인 경우에는 i) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 는 모두 수소가 아니고, Y 가 피리디닐인 경우에는 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아닌,

화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[15] 제 1 항에 있어서,

X_1, X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1, X_2 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이고,

R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알콕시카르보닐; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일옥시; C_6-C_{12} 아릴; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택되며

[단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다],

R_1, R_2, R_2, R_3 및 R_3, R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 포화 또는 불포화 5

내지 6원 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수도 있고, R_5, R_6, R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C_2-C_5 알카노일; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$)를 형성할 수도 있고, R_7 및 R_8 이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기($C=O$)를 형성할 수도 있으며, L 은 카르보닐기($-C(=O)-$), 설포닐기($-S(=O)_2-$) 또는 티오닐기($-C(=S)-$)를 형성할 수 있으며,

Y 는, R_9, R_{10} , 및 R_{11} 로 치환된 포화 또는 불포화 C_3-C_{12} 모노 또는 폴리카보사이클릴; 및 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3원 내지 12원 모노 또는 폴리헤테로사이클릴 (헤테로사이클은 바람직하게는 N, O 및 S 로부터 선택된 헤테로원자 1~3개를 함유함) 로 구성된 군에서 선택되고,

여기서 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 은 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 카르복실산기; 및 비치환 또는 치환된 C_3-C_7 에스테르옥시 로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되나,

단, Y 가 페닐인 경우에는 i) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 히드록시이거나 ii) R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 것도 히드록시가 아니면 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 는 모두 수소가 아니고,

Y 가 피리디닐인 경우에는 R_9, R_{10} , 및 R_{11} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[16] 제 1 항에 있어서,

X_1, X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이되, X_1, X_2 및 X_3 중 적어도 하나는 질소이고,

R_1, R_2, R_3 및 R_4 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알콕시; 할로젠; 시아노; 니트로; 아미노; 비치환 또는 치환된 포화 또는 불포화 C_5-C_6 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택되며

[단, X_1 이 질소이면 R_2 는 존재하지 않고, X_2 가 질소이면 R_3 는 존재하지 않으며, X_3 이 질소이면 R_4 는 존재하지 않는다],

R_1, R_2, R_3 및 R_4 의 쌍은 각각 독립적으로 융합하여 질소 또는 산소가 1 내지 2 포함하는 6원 헤테로사이클 또는 페닐을 형성할 수도 있고,

R_5, R_6, R_7 및 R_8 는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는

치환된 C₁-C₄ 알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₄ 알콕시; 할로젠; 시아노;
니트로; 아미노; 로 구성된 군에서 선택되며,

L은 카르보닐기(-C(=O)-) 또는 티오닐기(-C(=S)-)이며,

Y는, L의 결합 위치에 대해 파라 위치에 히드록시기를 갖고 나아가 할로젠
및 니트로 중에서 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 치환된, 페닐인,
화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염.

[17]

제 1 항에 있어서, 하기 화합물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로
하는 화합물, 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염:

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-
1-일)-메탄온 (화합물1);

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-
일)-메탄온 (화합물2);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-
4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물3);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-
4-일)-메탄온 (화합물 4);

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-
일)-메탄온 (화합물5);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-
1-일)-메탄온 (화합물6);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]
옥사진-1-일)-메탄온 (화합물7);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,2-디메틸-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][
1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물8);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-사이클로프로필-2,3-디하이드로-피리도
[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물9);

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일
)-메탄온 브롬산염 (화합물10);

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일
)-메탄온 브롬산염 (화합물11);

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(4-히드록시-3-트리플루오
로메틸-페닐)-메탄온 (화합물12);

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-
4-일)-메탄온 브롬산염 (화합물13);

(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥
사진-4-일)-메탄온 (화합물14);

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-
1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물15);

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 16);

(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 17);

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 브롬산염 (화합물 18);

(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-메탄온 (화합물 19);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-페닐-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 20);

2,6-디클로로-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설폰일)-페놀 (화합물 21);

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 22-1);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-트리플루오로메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 22-2);

2,5-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-벤조산 (화합물 23);

(2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 (화합물 24);

(7-브로모-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 25);

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 26);

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 27-1);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 27-2);

(3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 28);

(3,5-디플루오로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 29);

(5-클로로-2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-메탄온 (화합물 30);

(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 31);

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(6-히드록시-피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 32);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 염산염 (화합물 33);

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 34);

4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설포닐)-페놀 (화합물 35-1);

2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-설포닐)-페놀 (화합물 35-2);

(3-클로로-4-히드록시-5-니트로-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 36);

(3-클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 37);

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 38);

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 39);

(3-브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 40);

(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 41);

2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-1-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 42);

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-메톡시-이소옥사졸-5-일)-메탄온 (화합물 43);

(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(3-히드록시-이소옥사졸-5-일)-메탄온 (화합물 44);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 45);

(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 46);

1-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-1);

1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보니트릴 (화합물 47-2);

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 48);

(3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-[7-(3-니트로-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 49);

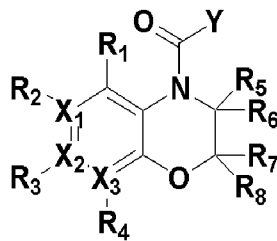
(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2,3-디하이드로-

피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 50);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온 (화합물 51);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-피리딘-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 52);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-푸란-3-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 53);
 1-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-에탄온 (화합물 54);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-4-옥사-1,9-디아자-페난트렌-1-일)-메탄온 (화합물 55);
 4-[2-(3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-2-옥소-에틸]-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (화합물 56);
 4-(3,5-디브로모-4-메톡시-벤조일)-4H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-3-온 (화합물 57);
 (3,5-디브로모-4-메톡시-페닐)-(6-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 58);
 (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,4-디하이드록시-피리미딘-5-일)-메탄온 (화합물 59);
 (2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-(2,6-디하이드록시-피리미딘-4-일)-메탄온 (화합물 60);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(7-이소퀴놀린-4-일-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 61);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(6,7-디하이드로-피리미도[4,5-b][1,4]옥사진-5-일)-메탄온 (화합물 62);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 63);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(3-플루오로메틸-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 64);
 4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-벤조니트릴 (화합물 65);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 66);
 1-[4-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일]-페닐]-에탄온 (화합물 67);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 68);
 (4-히드록시-3-트리플루오로메틸-페닐)-(7-메틸-2,3-디하이드로-피리도[2,3-

-b)[1,4]옥사진-1-일)-메탄온 (화합물 69);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-[7-(1H-인돌-4-일)-2,3-디하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-일]-메탄온 (화합물 70);
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 황산염 (화합물 71);
 (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페놀레이트 소듐염 (화합물 72);
 (2,6-디브로모-4-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-페놀레이트 포타슘염 (화합물 73); 및
 (3,5-디브로모-4-히드록시-페닐)-(2,3-디하이드로-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)-메탄티온 트라이플루오로아세트 산염 (화합물 74); 및
 1-[1-(3,5-디브로모-4-히드록시-벤조일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-닐]-피롤리딘-2-온(화합물 75).

- [18] a) 화학식 VII 의 화합물을 환원반응하여 화학식 VI 의 화합물을 수득하는 단계,
 b) 수득된 화학식 VI 의 화합물을 화학식 V 의 화합물과 고리화반응시켜 화학식 IV 의 화합물을 수득하는 단계, 및
 c) 수득된 화학식 IV 의 화합물과 화학식 III 의 화합물을 펩타이드 결합반응시켜 화학식 II 의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 II 의 화합물 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염의 제조 방법:

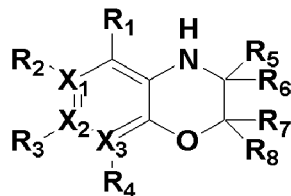
[화학식 III]



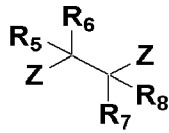
[화학식 III]



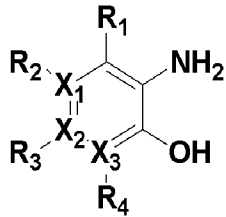
[화학식 IV]



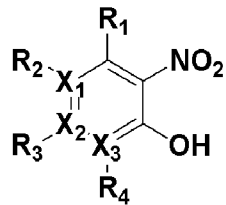
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



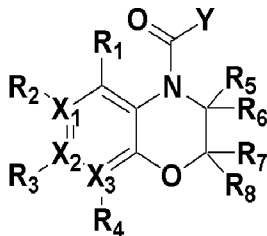
상기 화학식 II 내지 VII 에서,

X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같고, Z는 반응성 이탈기를 나타낸다.

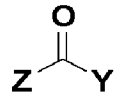
[19]

- a) 화학식 VII 의 화합물을 할로젠화하여 화학식 X 의 화합물을 얻고
수득된 화학식 X 의 화합물을 화합물 IX 과 반응시켜 화학식 VIII 의
화합물을 얻거나, 화학식 VII 화합물과 화학식 IX 화합물을 Mitsunobu
반응시켜 화학식 VIII 의 화합물을 얻는 단계,
- b) 수득된 화학식 VIII 의 화합물을 고리화하여 화학식 IV 의 화합물을 얻는
단계, 및
- c) 수득된 화학식 IV 의 화합물과 화학식 III 의 화합물을 펩타이드
결합반응시켜 화학식 II 의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을
특징으로 하는, 화학식 II 의 화합물 또는 그 라세미체, 이성질체 또는
약제학적으로 가능한 염의 제조 방법:

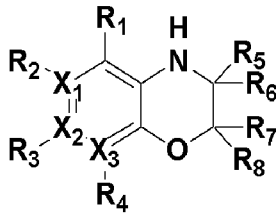
[화학식 II]



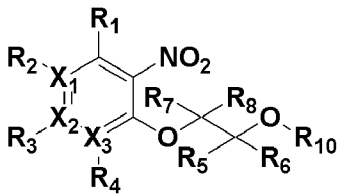
[화학식 III]



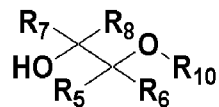
[화학식 IV]



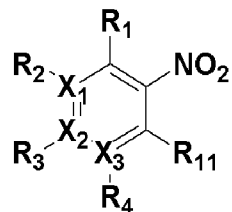
[화학식 VIII]



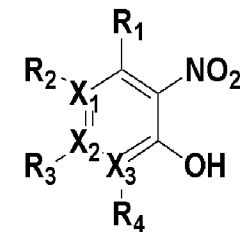
[화학식 IX]



[화학식 X]



[화학식 VII]



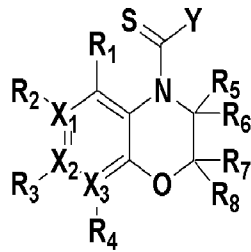
상기 화학식 II 내지 X에서,

X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 Y 는 제1항에서 정의한 바와 같고,
 R_{10} 은 비수소 치환기이며,

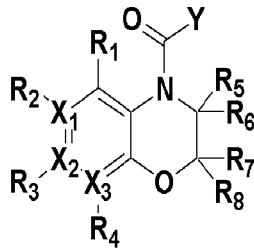
R_{11} 은 반응성 이탈기를 나타낸다.

- [20] 화학식 II 화합물을 로손시약과 반응시키는 단계를 포함하는 것을
 특징으로 하는, 화학식 XI의 화합물 또는 그 라세미체, 이성질체 또는
 약제학적으로 가능한 염의 제조 방법:

[화학식 XI]



[화학식 II]



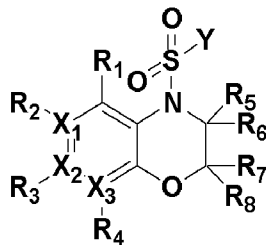
상기 화학식 II 및 XI 에서,

X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같다.

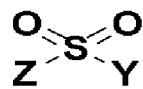
[21]

화학식 IV 화합물을 화학식 XIII 의 화합물과 열기존재하에서 아마이드 결합반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 XII 의 화합물 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염의 제조 방법:

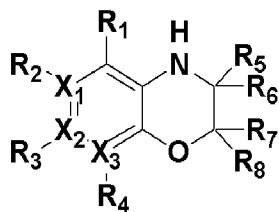
[화학식 XIII]



[화학식 XIII]



[화학식 IV]



상기 화학식 IV, XII 및 XIII 에서,

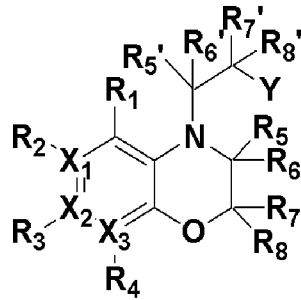
X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같고,

Z는 반응성 이탈기를 나타낸다.

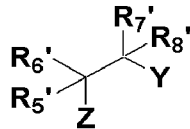
[22]

화학식 IV 화합물을 화학식 XV 의 화합물과 염기존재하에서 알킬화반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 XIV 의 화합물 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염의 제조 방법:

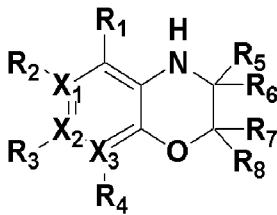
[화학식 XIV]



[화학식 XV]



[화학식 IV]



상기 화학식 IV 내지 XV 에서,

X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같고, Z는 반응성 이탈기를 나타내며,

R₅, R₆, R₇, 및 R₈는 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 할로알킬; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알콕시; 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 할로알콕시; 비치환 또는 치환된 C₂-C₇ 알카노일; 할로젠; 비치환 또는 치환된 페닐; 시아노; 니트로; 아미노; 및 카르복실산기; 로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기(C=O) 또는 티오닐기(C=S)를 형성할 수도 있고, R₇ 및 R₈이 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카르보닐기(C=O) 또는 티오닐기(C=S)를 형성할 수도 있다.

[23]

활성 성분으로서 유효량의 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 그 라세미체, 이성질체 또는 약제학적으로 가능한 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

[24]

제 23 항에 있어서, 고뇨산 혈증, 통풍 질환, 신장염, 만성 신장 기능 부전,

신장결석, 요독증, 요로결석, 또는 요산과 관계있는 질환의 치료제 및 예방제로서 사용하기 위한 약제학적 조성물.

- [25] 제 24 항에 있어서, 통풍 질환이 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절염, 통풍결절 또는 통풍신병증인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [26] 제 24 항에 있어서, 요산과 관계있는 질환이 고지혈증, 허혈성 심질환, 심근경색, 뇌경색, 뇌혈관 질환, 당뇨 또는 고혈압인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [27] 제 23 항에 있어서, 경구투여용 제제로 제형화된 약제학적 조성물.