



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월17일

(11) 등록번호 10-1858953

(24) 등록일자 2018년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2013.01)

A61K 31/4188 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0047183

(22) 출원일자 2017년04월12일

심사청구일자 2017년04월12일

(56) 선행기술조사문헌

European Journal of Organic Chemistry, Vol.
2013(18), pp.3885-3895(2013년)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

전종갑

강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)

박형진

강원도 원주시 이화4길 50-14, 3층 (단계동)

(74) 대리인

강성혜

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 김용원

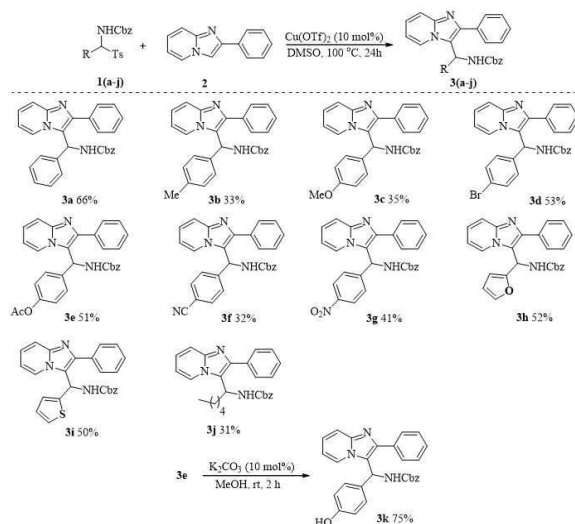
(54) 발명의 명칭 C-3 작용기화된 이미다조피리딘 합성 방법

(57) 요약

과제: 종래 이미다조피리딘 또는 작용기화된 이미다조피리딘 합성방법의 문제점을 극복하고 이미다조[1,2-a]피리딘의 작용기화를 위한 좀 더 보편적이고 새로운 접근 방법을 제공하려는 것

과제해결방법: N-벤질옥시카보닐아미노설폰과 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘에 루이스 산 촉매를 가하여 친핵체 부가 반응으로 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘을 간단한 공정으로 합성할 수 있다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

명세서

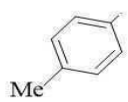
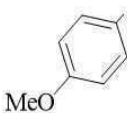
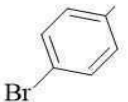
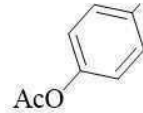
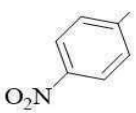
청구범위

청구항 1

화학식 1로 표시되는 *N*-벤질옥시카보닐아미노설펜과 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘에 루이스 산 촉매로서 Cu(OTf)₂ (copper(II) trifluoromethanesulfonate)를 가하고 반응 용매로 DMF (dimethylformamide)를 사용하여 100℃로 24시간 동안 친핵체 부가 반응을 수행하여 화학식 3으로 표시되는 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘을 합성하는 방법.

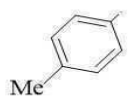
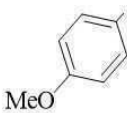
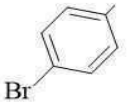
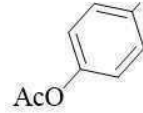
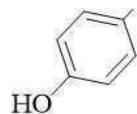
<화학식 1>



(단, R은 , , , , , , , ,  또는  4 이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기이고, Ts는 토실기임.)

<화학식 3>



(단, R은 , , , , , , , ,  또는  4 또는  이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기임)

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

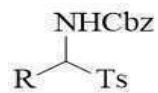
삭제

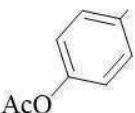
청구항 8

삭제

청구항 9

N-벤질옥시카보닐아미노설펜으로서



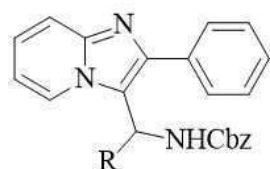
(단, R은  이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기이고, Ts는 토실기임)를 선택하고, 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘에 루이스 산 촉매로서 Cu(OTf)₂ (copper(II) trifluoromethanesulfonate)를 가하고, 반응 용매로 DMF (dimethylformamide)를 사용하여 100℃에서 24시간 동안 친핵체 부가 반응을 수행하여 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘으로서 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)페닐 아세테이트를 합성하는 단계; 및

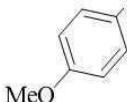
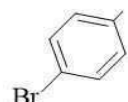
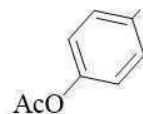
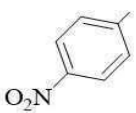
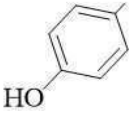
상기 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)페닐 아세테이트에 K₂CO₃를 가하여 메탄올 용매에서 상온으로 2시간 동안 반응하여 벤질 ((4-하이드록시페닐)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트를 합성하는 단계;를 포함하는 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘 합성방법.

청구항 10

화학식 3으로 표시되는 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘.

<화학식 3>



(단, R은 , , , , , , , , ,  4 또는  이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기임)

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰과 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘에 루이스 산 촉매를 가하여 친핵체 부가 반응으로 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘을 합성하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 이미다조피리딘은 수많은 생리 활성 천연물 및 약제에 흔히 존재하기 때문에 없어서는 안 될 약리작용단(pharmacophore)으로 인식되어왔다 [1]. 특히, 5각형 고리 내에 하나의 고리 연결 질소 원자와 하나의 여분의 질소 원자를 갖는 융합 이원환 5-6-헤테로사이클인 이미다조[1,2-*a*]피리딘은 많은 상용 약물, 예를 들어 알피뎀, 졸피뎀, 사리피뎀 및 네코피뎀 (도 1)에서 널리 찾아볼 수 있고, 또한 약물 개발 파이프 라인에 관련된 수많은 화합물에도 포함되어 있다 [2]. 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘은 항균제 [3], 항암제 [4], 항바이러스제 [5], 항진균제 [6], 항게양제 [7], 항염증제 [8], 항고혈압제 [9] 및 β -아밀로이드 검출제 [10]로서 연구되고 있다. 또한, 일부 유도체들은 효소 저해활성 [11]과 항결핵제 활성 [12]을 나타내었다. 그 결과로서, 지난 수십 년 동안 이의 합성과 별도의 방법에 의한 작용기화에 많은 관심이 모아졌다 [13]. 그러나 어떤 합성방법들은 여러 가지 한계로 인해 어려움을 겪고 있다. 따라서, 이미다조[1,2-*a*]피리딘의 작용기화를 위한 좀 더 보편적이고 새로운 접근 방법이 절실히 요구되고 있다.

[0004] 용이하게 접근 가능한 이민 중간체를 통한 질소 함유 화합물의 합성은 가장 중요하고 편리한 방법 중 하나이다. C=O 이중 결합과 비교할 때, C=N 이중 결합은 반응성이 덜한 작용기이다. 일반적으로 이민은 불안정하고, 이민의 반응용기 내에서의 합성에 뒤이은 동일 용기 안에서의 친핵체 첨가는 좀 더 편리한 접근법이다. 그러나 이 공정에서 몇몇 루이스산은 아민의 존재 및 반응에서의 물 형성으로 인해 불활성화되거나 분해될 것이다. 우리는 질소 연결 작용기의 적절한 선택을 통해 C=N 결합의 친전자적인 성질을 바꿀 수 있다. 질소 원자에서 전자 제거 치환기는 이미노 유도체의 반응성을 현저하게 향상시킬 수 있다. 이런 맥락에서, *N*-아실이미늄 이온은 알칼로이드 및 활성 약학 성분의 신속한 조합에 널리 사용되는 것으로 알려진 치환된 아민의 합성을 위한 탄소 중심의 친핵체(nucleophile)의 분자간 부가를 위한 친전자성 물질로서 널리 사용된다 [14]. 일반적으로 α -아미도 설폰으로 지칭되는 *N*-벤질옥시카보닐아미노 설폰(화합물 1)은 알데히드로부터 편리하게 제조될 수 있고, 일반적으로 장시간 동안 저장할 수 있는 벤치 안정성 고체이다 [15]. 적절한 루이스 산으로 처리시 (도 2), 이들이 상응하는 보호된 이민(*N*-아실이미늄 이온)으로 전환될 수 있다고 알려져 있다 [16]. 이들 이미노 유도체는 양으로 하전된 질소 원자를 함유하고 따라서 친핵체 첨가에 매우 적합하다. 생성된 *N*-아실이미늄 이온은 경질 금속 시약, 다른 비안정화 탄소 음이온, 금속 안정화된 에놀레이트 및 다른 친핵체와 함께 조합하여 광범위한 아미노 유도체를 제조하는데 널리 이용되어 왔다 [15].

[0005] Kumar 등은 촉매로서 Yb(OTf)₃ (이테르븀(III) 트리플루오로메탄설포네이트)를 사용하여 2-아릴이미다조[1,2-*a*]피리딘, 아릴/헤테로 고리 알데히드 및 아세트아미드의 축합에 의한 1-아미도메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘의 원-팟 3 성분 합성에 대해 보고하였다 [17]. 이 보고에 앞서, Chaubet 등도 TiCl₄ 또는 티아민 HCl을 촉매로 사용하여 이미다조[1,2-*a*]피리딘에 대한 유사한 유형의 aza-Friedel-Crafts 반응을 보고한 바 있다 [18]. 본 발명자들은 다양한 기질 선택성과 재현성 개선을 위해 좀 더 편리한 전략을 연구하였다. 본 발명에서는 생체 활성 헤테로사이클의 새로운 합성에 대한 계속적인 연구의 일환으로 [19] 화합물 1로부터 유래된 *N*-아실이미늄 이온에 구리 촉매를 사용한 친핵체 부가(copper-catalyzed nucleophilic addition) 반응을 통해 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘(화합물 2)의 효과적이고 새로운 C-3 작용기화 방법을 개발하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) [1] F. Couty et al., Bicyclic 5-6 systems with one bridgehead (ring junction) nitrogen atom: One extra heteroatom, in: A.R. Katritzky et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 11, Elsevier, Oxford, 2008, pp. 409-499.

(비특허문헌 0002) [2] C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier, Mini-Rev. Med. Chem. 7 (2007) 888-892.

- (비특허문헌 0003) [3] (a) T.H. Al-Tel et al., Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 5848-5855.
- (비특허문헌 0004) (b) S. Ramachandran et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 23 (2013) 4996-5001.
- (비특허문헌 0005) [4] A.T. Baviskar et al., J. Med. Chem. 54 (2011) 5013-5030.
- (비특허문헌 0006) [5] M.L. Bode et al., Bioorg. Med. Chem. 19 (2011) 4227-4237.
- (비특허문헌 0007) [6] A. Gueiffier et al., J. Med. Chem. 39 (1996) 2856-2859.
- (비특허문헌 0008) [7] J.J. Kaminsky, A.M. Doweyko, J. Med. Chem. 40 (1997) 427-436.
- (비특허문헌 0009) [8] R.B. Lacerda et al., Bioorg. Med. Chem. 17 (2009) 74-84.
- (비특허문헌 0010) [9] S. Laneri et al., Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets 11 (2011) 87-96.
- (비특허문헌 0011) [10] Z.P. Zhuang et al., J. Med. Chem. 46 (2003) 237-243.
- (비특허문헌 0012) [11] (a) K.F. Byth et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14(2004) 2249-2255.
- (비특허문헌 0013) (b) A.F. Almansa et al., J. Med. Chem. 44 (2001) 350-361.
- (비특허문헌 0014) (c) Y. Jin et al., Bull. Korean Chem. Soc. 30(2009) 1297-1304.
- (비특허문헌 0015) (d) M. Hieke et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22(2012) 1969-1975.
- (비특허문헌 0016) [12] G.C. Moraski et al., Bioorg. Med. Chem. 20 (2012) 2214-2220.
- (비특허문헌 0017) [13] (a) K. Pericherla et al., Synthesis 47 (2015) 887-912.
- (비특허문헌 0018) (b) A.K. Bagdi et al., Chem. Commun. 51 (2015) 1555-1575.
- (비특허문헌 0019) (c) J. Koubachi et al., Eur. J. Org. Chem. (2014) 5119-5138.
- (비특허문헌 0020) [14] (a) A. Yazici et al., Synthesis (2009) 339-368.
- (비특허문헌 0021) (b) A. Yazici et al., Synthesis (2009) 513-541.
- (비특허문헌 0022) (c) M.G. Vinogradov et al., Russ. Chem. Rev. 86 (2017) 1-17.
- (비특허문헌 0023) [15] M. Petrini, Chem. Rev. 105 (2005) 3949-3977.
- (비특허문헌 0024) [16] B. Das et al., J. Org. Chem. 74 (2009) 5607-5609.
- (비특허문헌 0025) [17] K. Pericherla et al., Tetrahedron Lett. 53 (2012) 1253-1257.
- (비특허문헌 0026) [18] G. Chaubet et al., Tetrahedron 67 (2011) 4897-4904.
- (비특허문헌 0027) [19] (a) K. Damodar et al., Tetrahedron Lett. 58 (2017) 50-53.
- (비특허문헌 0028) (b) K. Damodar et al., Lett. Drug Des. Discov. 13(2016) 1091-1098.
- (비특허문헌 0029) [20] (a) W.H. Pearson et al., J. Am. Chem. Soc. 115(1993) 2622-2636.
- (비특허문헌 0030) (b) T. Mecozzi et al., J. Org. Chem. 64 (1999) 8970-8972.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008]

본 발명은 종래 이미다조피리딘 또는 작용기화된 이미다조피리딘 합성방법의 문제점을 극복하고 이미다조[1,2-a]피리딘의 작용기화를 위한 좀 더 보편적이고 새로운 접근 방법을 제공하려는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0010]

화합물 2의 C-3 작용기화는 화합물 1로부터 생성된 *N*-아실이미늄 이온에 대한 화합물 2의 루이스 산 촉매 하 친핵체 부가에 의해 달성될 수 있을 것으로 본 발명자들은 추론하였다. 이 가설을 검증하기 위해, 문헌 15와 문헌

20의 방법에 따라 화합물 1a~1j를 고수율 (88~95%)로 합성하고, 화합물 2는 아세트페논으로부터 수득한 2-아미노피리딘과 페나실브로마이드의 축합에 의해 93% 수율로 얻었다 (도 3). 또한, 화합물 2의 친핵체 부가의 가능성을 확인하기 위해, 본 발명자는 화합물 1a (R=Ph)를 모델 기질로 선택하였다. 화합물 2의 C-3 작용기화를 위한 다양한 촉매제를 조사하였다 (도 4). $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (copper(II) trifluoromethanesulfonate)는 100℃의 DMF (dimethylformamide)에서 화합물 1a와 화합물 2 사이의 반응에 가장 좋은 촉매로 나타났으며, 화합물 3a를 56%의 수율로 얻었다 (도 4, 항목 6). 반응 용매를 DMSO (dimethyl sulfoxide)로 바꾸면 수율이 56에서 66%로 증가하였다 (도 4, 항목 11). 촉매 없이 반응을 수행하면 생성물이 형성되지 않고 출발 물질이 회수되었다. 다른 촉매인 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Zn}(\text{OTf})_3$ 및 $\text{La}(\text{OTf})_3$ 도 화합물 3a를 비슷한 수율로 생산하였다 (도 4, 항목 13~16). 본 발명자들은 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 를 사용함으로써 화합물 3a를 24시간 내에 얻을 수 있음을 알게 되었다. 본 발명자가 실험한 몇 가지 반응에서 촉매 투입량이 10mol% 미만인 경우는 반응 속도가 현저히 느리고 수율이 낮았으며, 촉매 투입량이 10mol%를 초과하는 경우는 수율이 현저히 향상되지 않았다. THF, CH_2Cl_2 , 아세토니트릴 및 아세톤과 같은 다른 용매에서 화합물 3a는 낮은 수율을 보였다. 이 반응의 범위는 *N*-벤질옥시카보닐아미노 설펜 (화합물 1)을 대표로 선택하여 조사하였다.

[0011] 도 5에서 보는 바와 같이, 다양한 알데히드 (방향족, 헤테로고리 및 지방족)에서 유래된 *N*-벤질옥시카보닐아미노 설펜 (화합물 1)은 본 발명의 변환을 원활하게 수행하였다 (도 5). 전자 공여기와 전자 제거기를 모두 가진 방향족 알데히드를 설펜 제조에 이용하였다. 메틸, 에테르, 아세톡시, 브로모, 시아노 및 니트로와 같은 다양한 작용기는 그대로 유지되었다. 푸르푸랄알데히드 (furfuraldehyde)와 같은 산 민감성 알데히드로부터 유래한 설펜도 C-3 관능화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘 (화합물 3h)을 적당한 수율로 생성하였다. 또한, 이미다조[1,2-*a*]피리딘 (화합물 3e)를 실온에서 MeOH에서 K_2CO_3 로 처리하여 페놀성 이미다조[1,2-*a*]피리딘 (화합물 3f)을 75% 수율로 얻었다. 온화한 조건하에서 화합물 3a~3k에서 Cbz-(benzyloxycarbonyl) 보호기의 용이한 탈보호기는 본 프로토콜의 추가적인 장점이다. 생성물의 구조는 분광 (^1H NMR, ^{13}C NMR, ESI-MS 및 HRMS) 데이터로 밝혔다.

[0013] 본 발명은 *N*-벤질옥시카보닐아미노설펜과 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘에 루이스 산 촉매를 가하여 친핵체 부가 반응으로 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘을 합성하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 루이스 산 촉매가 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (copper(II) trifluoromethanesulfonate), $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Zn}(\text{OTf})_3$ 및 $\text{La}(\text{OTf})_3$ 중 선택된 1종 이상임을 특징으로 한다. 더욱 바람직하게는 상기 루이스 산 촉매는 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (copper(II) trifluoromethanesulfonate)임을 특징으로 한다.

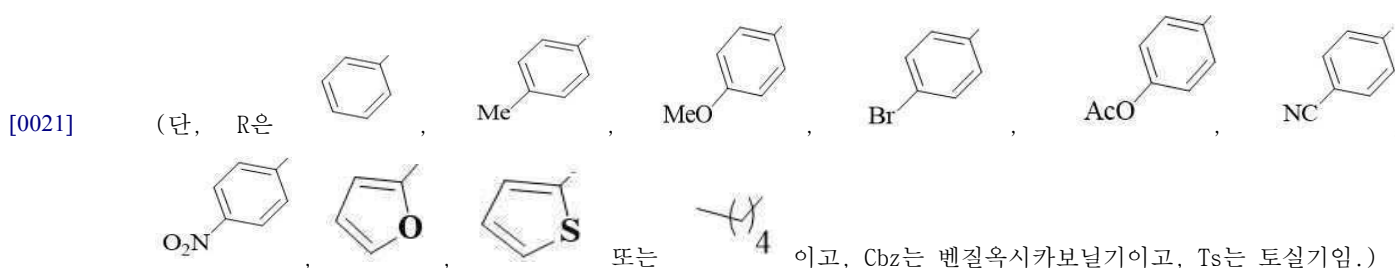
[0015] 또한, 본 발명은 반응 용매로 DMF (dimethylformamide) 또는 DMSO (dimethyl sulfoxide)를 사용함을 특징으로 한다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 루이스 산 촉매를 10mol% 가함을 특징으로 한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 반응 조건이 100℃이고 24시간 동안 수행함을 특징으로 한다.

[0018] 또한, 본 발명은 상기 *N*-벤질옥시카보닐아미노설펜이 아래 화학식 1로 표시되는 것임을 특징으로 한다.

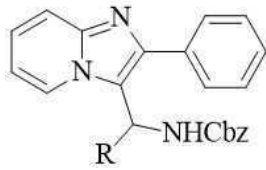
[0019] <화학식 1>



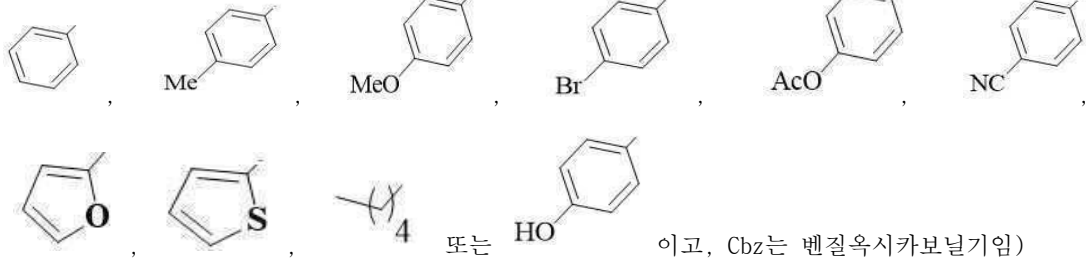
[0022] 또한, 본 발명은 상기 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘이 아래 화학식 3으로 표시되는 화합물임을 특징으로

로 한다.

<화학식 3>



(단, R은



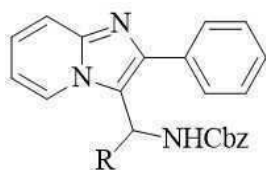
이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기임)

또한, 본 발명은 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰으로 $\text{R}-\text{NH}-\text{Cbz}$ (단, R은 $\text{Ar}-\text{SO}_2-$ 이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기이고, Ts는 토실기임)를 선택하고, 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘에 루이스 산 촉매를 가하여 친핵체 부가 반응으로 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘으로서 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)메틸)페닐 아세테이트를 합성하는 단계; 및

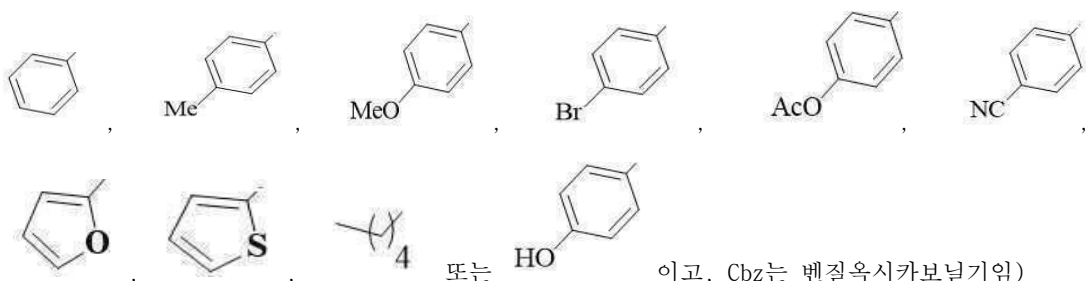
상기 4-(((벤질옥시)카보닐)아미노)(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)메틸)페닐 아세테이트에 K_2CO_3 를 10mol% 가하여 메탄올 용매에서 상온으로 반응하여 벤질 ((4-하이드록시페닐)(2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)메틸)카바메이트를 합성하는 단계;를 포함하는 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘 합성방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 아래 화학식 3으로 표시되는 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-*a*]피리딘에 관한 것이다.

<화학식 3>



(단, R은



이고, Cbz는 벤질옥시카보닐기임)

2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘 (화합물 2)의 C-3 작용기화는 *N*-아실이미늄 이온 전구체로서 쉽게 접근 가능한 벤치 안정성 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰 (화합물 1)을 사용하고, 촉매로서 구리(II)트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여, 중간 내지 양호한 수율로 성공적으로 수행하였다. 방향족, 헤테로원환 및 지방족 알데히드로부터 유래한 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰은 본 발명의 방법으로 잘 합성되었다. 또한, 이 반응 프로토콜은 다양한 작용기에 대해 안전하게 반응을 할 수 있었으며, Cbz- 그룹의 경우 용이하게 탈보호기화되는 장점을 가진다. 본

발명자들은 이 방법을 활성 스크리닝에 필요한 기능화된 이미다조[1,2-a]피리딘 라이브러리의 제조에 응용할 수 있으리라 예측한다.

발명의 효과

[0035] 본 발명의 방법에 따르면 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰과 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘에 루이스 산 촉매를 가하여 친핵체 부가 반응으로 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘을 간단한 공정으로 높은 수율로 합성할 수 있다.

[0036] 또한, 본 발명의 방법에 따라 얻어진 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘은 온화한 조건으로 Cbz (benzyloxycarbonyl) 보호기의 용이한 탈보호기화가 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 알피데ם (alpidem), 졸피데ם (zolpidem), 사리피데ם (saripidem) 및 네코피데ם (necopidem)의 화학구조를 나타낸다.

도 2는 친핵체 부가에서 *N*-아실이미늄 이온의 전구체로서 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰 (화합물 1)을 나타낸다.

도 3은 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰 (화합물 1)과 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘 (화합물 2)의 합성을 나타내는 화학반응식이다.

도 4는 화합물 1a를 이용하여 화합물 2의 C-3를 작용기화함에 있어서 최적화를 나타내는 결과이다.

도 5는 *N*-벤질옥시카보닐아미노설폰 (화합물 1)과 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘 (화합물 2)을 이용한 C-3 작용기화된 이미다조[1,2-a]피리딘(화합물 3) 합성방법을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 실시예의 기재에만 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0041] 모든 화학제품은 특별한 언급이 없는 한 구입한 그대로 정제하지 않고 사용하였다. 크로마토그래피에 사용한 모든 용매는 구입하여 별도의 정제 없이 바로 사용하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury-300 MHz FT-NMR 및 ¹³C에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 ppm (parts permillion)으로 나타내었고, 커플링 상수 (J)는 Hz로 인용하였다. 피크 분열 패턴은 s (singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublet) 및 m (multiplet)으로 약칭하고, CDCl₃는 용매 및 내부 스탠다드로 이용하였다. 고해상도 질량 스펙트럼 전기 분무 이온화 (HRMS-ESI)는 Agilent technologies 6220 TOF LC / MS 분광기를 이용하여 기록하였다. 녹는점은 MEL-TEMP II 장치에서 측정하고, 보정하지 않았다. 박막 크로마토그래피 (TLC)는 DC-Plastikfolien 60, F254 (Merck, 층 두께 0.2 mm) 플라스틱판에 실리카겔을 입힌 플레이트를 이용하였고, UV (254 nm)를 이용하여 관찰하거나 또는 p-아니스알데히드 및/또는 포스포몰리브딕산 (PMA)으로 염색하여 관찰하였다. 크로마토그래피 정제는 Kieselgel 60 (60-120 mesh, Merck)을 이용하여 수행하였다.

[0043] 화합물 1과 화합물 2를 사용하여 화합물 3을 제조하기 위한 일반적인 실험 절차

[0044] *N*-벤질옥시카보닐아미노 설폰 (benzyloxycarbonylamino sulfone) (화합물 1) (0.24 mmol)과 2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘 (화합물 2) (0.04 g, 0.20 mmol)을 무수 다이메틸설폭사이드 (DMSO) (2 mL)에 넣고 교반한 용액에 Cu(OTf)₂ (0.01 g, 0.02 mmol)를 상온에서 가하고, 질소 분위기 하 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 상온으로 식히고 H₂O (10 mL)를 가한 후 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 H₂O (2 x 15 mL), 식염수 (15 mL)로 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조하고 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hexane=1/3-1/2)로 조화합물을 정제하여 순수한 화합물 3을 얻었다.

[0046] 벤질 (페닐(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3a): 수율: 66%; R_f = 0.27 (EtOAc/Hexane=1/1); 백색 고체; 녹는점 187-189 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (4H, m), 7.40-7.27 (11H, m), 7.22-7.15 (3H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.65 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 5.70 (1H, d, *J* =

7.8 Hz), 5.09 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 145.4, 145.2, 137.9, 136.1, 134.2, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 126.4, 124.8, 124.0, 118.5, 118.2, 112.6, 67.5, 50.5; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 434.1869, found 434.1861.

[0048]

벤질 ((2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(*p*-톨릴)메틸)카바메이트 (화합물 3b): 수율: 33%; R_f = 0.25 (EtOAc/Hexane=1/1); 흰색 고체; 녹는점 180-182 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.60 (4H, m), 7.38-7.29 (9H, m), 7.14-7.09 (5H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1H, t, J = 6.9 Hz), 5.96 (1H, br s), 5.06 (2H, s), 2.32 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 145.2, 145.1, 137.8, 136.1, 134.8, 134.2, 129.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 126.2, 124.7, 124.2, 118.6, 117.9, 112.4, 67.4, 50.5, 21.3; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 470.1844, found 470.1855.

[0050]

벤질 ((4-메톡시페닐)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3c): 수율: 35%; R_f = 0.31 (EtOAc/Hexane=1/1); 흰색 고체; 녹는점 190-192 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.39-7.30 (8H, m), 7.17 (1H, td, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, t, J = 8.4 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.05 (2H, s), 3.77 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 155.8, 145.4, 145.2, 136.3, 134.6, 130.2, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 127.7, 124.5, 124.1, 118.9, 118.2, 114.8, 112.5, 67.5, 55.6, 50.5; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$: 486.1794, found 486.1799.

[0052]

벤질 ((4-브로모페닐)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3d): 수율: 53%; R_f = 0.27 (EtOAc/Hexane=1/1); 흰색 고체; 녹는점 191-193 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.62 (4H, m), 7.41-7.32 (10H, m), 7.18 (1H, td, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.84 (1H, br s), 5.10 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 145.8, 145.4, 137.5, 136.3, 134.4, 132.3, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 124.8, 123.9, 122.2, 118.4, 118.3, 112.8, 67.7, 50.5; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 512.0974, found 512.0961.

[0054]

4-((((벤질옥시)카보닐)아미노)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)페닐 아세테이트 (화합물 3e): 수율: 51%; R_f = 0.49 (EtOAc/Hexane=1/1); 백색 고체; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37-7.28 (8H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, td, J = 6.9, 1.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.85 (1H, br s), 5.06 (2H, s), 2.25 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 155.9, 150.5, 145.4, 145.2, 136.2, 135.6, 134.2, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.4, 124.6, 124.1, 122.1, 118.4, 117.9, 112.5, 67.4, 50.3, 21.2; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$: 514.1743, found 514.1752.

[0056]

벤질 ((4-시아노페닐)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3f): 수율: 31%; R_f = 0.17 (EtOAc/Hexane=1/1); 흰색 고체; 녹는점 193-195 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.57-7.50 (4H, m), 7.35-7.28 (10H, m), 7.20 (1H, td, J = 8.1, 0.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, t, J = 6.9 Hz), 5.89 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 5.15 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 146.0, 145.4, 143.7, 136.0, 133.9, 132.8, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.2, 125.2, 123.6, 118.4, 118.3, 117.6, 113.1, 112.1, 68.0, 50.5; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$: 459.1821, found 459.1807.

[0058] 벤질 ((4-니트로페닐)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3g): 수율: 41%; R_f = 0.17 (EtOAc/Hexane=1/1); 담황색 고체; 녹는점 188-190 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.33-7.27 (9H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.26 (1H, br s), 5.16 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.1, 147.8, 145.6, 145.4, 136.1, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 125.2, 124.1, 123.6, 118.4, 117.7, 113.1, 67.9, 50.5; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 479.1719, found 479.1713.

[0060] 벤질 (푸란-2-일(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3h): 수율: 52%; R_f = 0.28 (EtOAc/Hexane=1/1); 붉은색 고체; 녹는점 160-162 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.68 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.40-7.25 (9H, m), 7.09 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.61 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.58 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.36 (1H, br s), 6.25 (1H, t, J = 3.0 Hz), 6.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.01 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 150.5, 145.1, 145.0, 142.8, 135.9, 134.0, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 124.7, 124.4, 117.7, 116.8, 112.4, 110.7, 108.0, 67.3, 46.1; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$: 424.1661, found 424.1666.

[0062] 벤질 ((2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(티오펜-2-일)메틸)카바메이트 (화합물 3i): 수율: 50%; R_f = 0.29 (EtOAc/Hexane=1/1); 담황색 고체; 녹는점 164-166 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.71 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42-7.27 (9H, m), 7.19 (1H, td, J = 7.8, 0.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.68 (1H, t, J = 6.3 Hz), 5.95 (1H, br s), 5.05 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 145.3, 145.1, 142.5, 135.9, 134.0, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.6, 126.0, 125.4, 124.9, 124.3, 118.2, 118.1, 112.7, 67.6, 47.8; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 440.1433, found 440.1442.

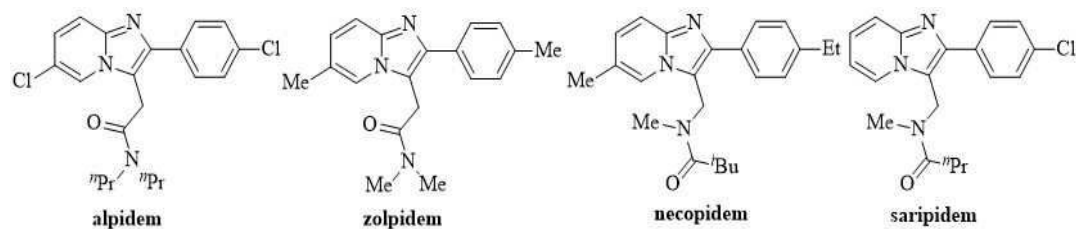
[0064] 벤질 (1-(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)헥실)카바메이트 (화합물 3j): 수율: 31%; R_f = 0.25 (EtOAc/Hexane=1/1); 담황색 액체; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39-7.27 (9H, m), 7.13 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.56 (1H, br s), 5.26 (1H, q, J = 7.8 Hz), 5.04 (2H, s), 1.82 (2H, m), 1.18-1.05 (6H, m), 0.73 (3H, t, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 144.6, 144.2, 136.1, 135.0, 129.4, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 124.3, 120.0, 117.8, 112.4, 67.2, 47.6, 33.3, 31.3, 26.2, 22.5, 14.1; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 450.2157, found 450.2149.

[0066] 벤질 ((4-하이드록시페닐)(2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 3k): MeOH (4 mL)에 넣고 교반한 화합물 3e (0.12 g, 0.24 mmol) 용액에 K_2CO_3 (0.07 g, 0.49 mmol)을 가하고 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 1N HCl로 중화하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 H_2O (15 mL)와 식염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하여, 진공에서 농축시켜 백색 고체상 순수한 화합물 3f (0.08g, 75%)를 얻었다. R_f = 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$); 녹는점 213-215 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.51 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46-7.23 (8H, m), 6.87 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.71 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.01 (2H, q, J = 8.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.6, 155.9, 144.2, 143.6, 136.7, 134.2, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 127.1, 125.9, 124.8, 119.0, 116.9, 115.5, 111.7, 65.8, 49.2; HRMS-ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$

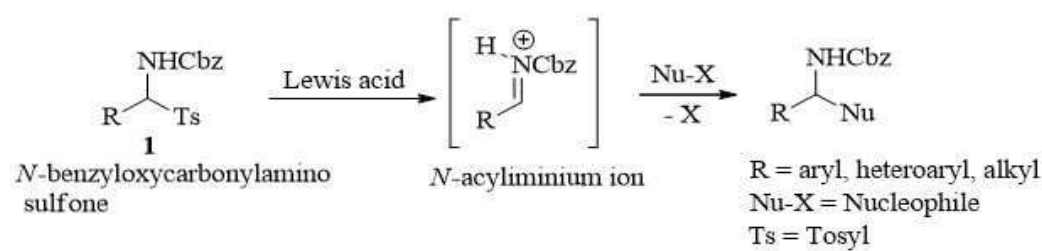
calcd. for $C_{28}H_{24}N_3O_3$: 450.1818, found 450.1804.

도면

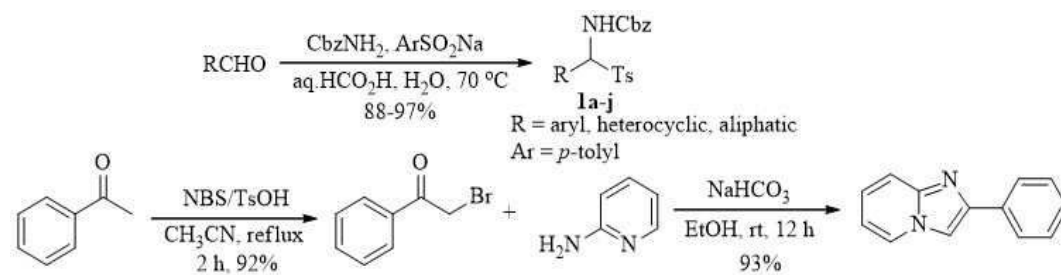
도면1



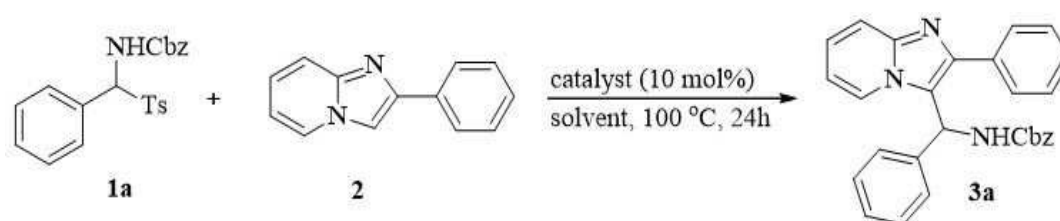
도면2



도면3



도면4



Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%) ^b
1	No catalyst	DMF	N.R. ^c
2	InCl ₃	DMF	31
3	AlCl ₃	DMF	27
4	FeCl ₃	DMF	16
5	BF ₃	DMF	37
6	Cu(OTf) ₂	DMF	56
7	Bi(OTf) ₃	DMF	47
8	Yb(OTf) ₃	DMF	35
9	Zn(OTf) ₃	DMF	42
10	La(OTf) ₃	DMF	51
11	Cu(OTf)₂	DMSO	66
12	InCl ₃	DMSO	36
13	Bi(OTf) ₃	DMSO	63
14	Yb(OTf) ₃	DMSO	63
15	Zn(OTf) ₃	DMSO	64
16	La(OTf) ₃	DMSO	65

^aReaction conditions: **1a** (0.24 mmol), **2** (0.2 mmol) solvent (2 mL), catalyst (0.1 mmol) at 100 °C for 24 h.

^bIsolated yield.

^cNo reaction

도면5

