

새로운 Aminopyrimidinylmethanone 유도체의 합성

안혜미 · 유경호[†]

한국과학기술연구원 생체과학연구본부
(2008년 12월 22일 접수 ; 2009년 2월 27일 채택)

Synthesis of New Aminopyrimidinylmethanone Derivatives

Hyemi Ahn · Kyung Ho Yoo[†]

Life Sciences Research Division, Korea Institute of Science and Technology,
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea
(Received December 22, 2008 ; Accepted February 27, 2009)

Abstract: In this work, the synthetic approaches for a series of aminopyrimidinylmethanone derivatives **1a-i**, which versatile biological activities such as antibacterial and anticancer activities are expected from a structural point of view, were described. Nicotinic acid was converted to (2-methylsulfonylpyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone, a key intermediate, which was reacted with nucleophiles to yield the desired aminopyrimidinylmethanone derivatives **1a-i** bearing various substituents.

Keywords: aminopyrimidinylmethanones, synthetic approaches, structural features

1. 서론

헤테로고리 화합물은 고리 모양의 구조를 가진 유기화합물 중에서, 그 고리를 구성하는 원자가 탄소 뿐 만 아니라 탄소 이외의 질소나 산소 등의 원자를 함유하는 것을 말한다. 자연계에 널리 존재하며 nucleoside, penicillin, phenobarbital 및 saccharin 등의 생물학적으로 중요한 화합물 및 약리작용을 가진 화합물을 많이 포함하고 있으며 합성 원료 및 중간체로서도 큰 중요성으로 인하여 이에 대한 합성적 연구는 매우 중요한 의미를 가지며 유기화학자들의 관심의 대상이 되어 왔다.

본 연구의 대상이 되는 Fig. 1의 aminopyrimidinylmethanone 유도체 **1**은 하기의 Fig. 2의 화합물들과 비교하여 구조적으로 다양한 생리활성을 보유하고 있을 것으로 예상되나 이와 관련된 화합물 및 합성적 연구는 거의 알려져 있지 않다. 목적 화합물 **1**은 A에 따라서 carbonyl 기 및 oxime 기의 도입이 가능하며, n의 크기에 따라서 사슬 길이의 조절이 가능하며, R¹ 및 R², R³에 치환기들의 도입이 가능한 구조적인 특징을 보유하고 있다.

다음의 Fig. 2는 본 연구의 목적 화합물 **1**과 구조적 유사성을 가지는 수종의 화합물 및 이와 관련된 생리활성을 나타낸다. Phenylarylpyrimidinamine 화합물 **2**[1]는 mediator release inhibitors[2], pyridylpyrimidine 화합물 **3**[3]은 apoptosis inducers[4], isoquinolinamine

[†]주저자 (E-mail: khyoo@kist.re.kr)

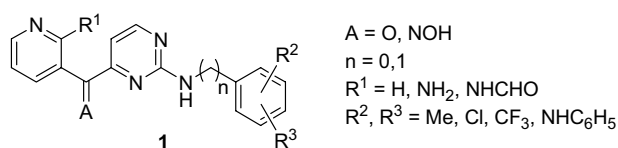


Fig. 1. Aminopyrimidinylmethanone derivatives as target molecules.

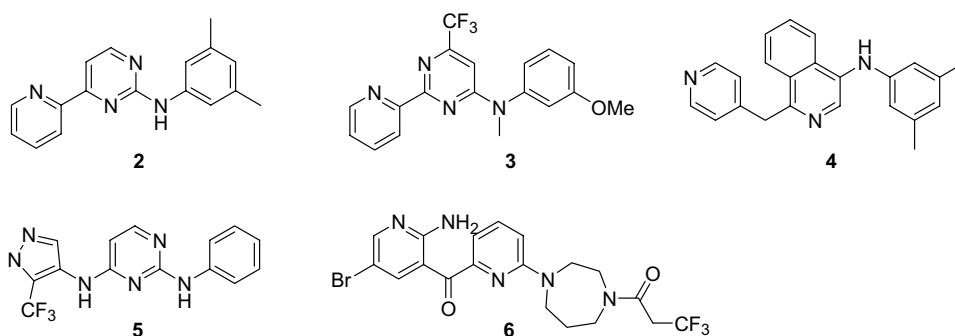


Fig. 2. Structures of biologically active compounds with structural similarity.

화합물 4[5]는 MAP kinase inhibitors[6], pyrazolopyrimidine 화합물 5[7]는 src kinase inhibitors[8] 및 aminopyridinecarboxamide 화합물 6[9]은 protein kinase inhibitors[10]로서의 활성을 나타낸다.

본 연구에서는 구조적으로 항암성, 항균성 및 항염증성 등의 다양한 생리활성이 예상되며 특히 ATP 경쟁제[11]로서 protein kinase inhibitors의 가능성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물인 aminopyrimidinylmethanone 유도체들의 합성적 접근방법을 제시하고자 한다.

2. 실험

2.1. 기기 및 시약

분석 기기는 NMR spectrometer (Gemini 300, Varian Co., USA)와 LC/MS (Waters ZQ 2000 LC/MS System, USA) 및 melting point apparatus (MPA 100, Stanford Research Systems, Inc., USA)를 사용하여 측정하였으며, thin layer chromatography (TLC)에는 실리카 겔 60 GF₂₅₄ (0.25 mm, Merck Co., Germany)

로 도포되어 있는 유리판을 사용하였다. 반응에 사용한 시약들은 주로 Sigma-Aldrich사의 것을 이용하였으며 반응에 이용한 용매는 J. T. Baker사의 것을 경제 없이 사용하였다. NMR 용매는 Sigma-Aldrich사의 DMSO-d₆와 CDCl₃를 사용하였으며 시그널의 상대적인 위치는 용매 내에 들어있는 tetramethylsilane (TMS)을 기준으로 하거나 NMR 용매를 기준으로 하였다.

2.2. 실험 방법

General procedure for the synthesis of N-methylnicotinamides 8a,b

N-Methoxy-*N*-methylnicotinamide (8a)

Nicotinic acid (7a) (500 mg, 3.62 mmol), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (458 mg, 4.7 mmol), *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt) (364 mg, 4.7 mmol) 및 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) (1.04 g, 5.43 mmol)를 DMF에 용해시킨 후 triethylamine (2.5 mL, 18.1 mmol)를 첨가한 후 90 °C에서 18시간 동안 가열 교반시켰다. 반

응이 종결되면 ethyl acetate와 sodium bicarbonate 수용액으로 추출한 후 무수 magnesium sulfate로 건조하고 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 혼합물을 column chromatography (ethyl acetate : *n*-hexane = 2 : 1)를 이용하여 분리 및 회수 후 80.5%의 수율로 528 mg을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J = 1.64$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.65, 4.85$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 5.95, 7.90$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.4, 151.5, 148.7, 135.9, 130.7, 123.4, 61.4, 33.2.

2-Amino-*N*-methoxy-*N*-methylnicotinamide (8b)

Yield 82.1%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, $J = 2.65, 4.90$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.72, 7.64$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 4.93, 7.64$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.0, 158.2, 153.1, 135.3, 118.4, 111.9, 62.7, 33.5.

General procedure for the synthesis of 2-methylthiopyrimidines 9a,b

(2-Methylthiopyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (9a)

화합물 **12** (1.82 g, 7.22 mmol)를 무수 toluene에 용해시킨 후 0°C에서 isopropyl magnesium chloride (2M in THF) (4.15 mL, 9.03 mmol)을 적가하였다. 1시간 동안 교반시킨 후 **8a** (1 g, 6.02 mmol)를 무수 THF에 용해시킨 후 0°C에서 첨가하였다. 상온에서 10시간 동안 교반시킨 후 ammonium chloride 수용액을 사용하여 반응을 종결시켰다. Ethyl acetate로 추출하고 무수 magnesium sulfate로 건조한 후 여과한 다음 용매를 감압 증류하였다. 혼합물을 column chromatography (ethyl acetate : *n*-hexane = 2 : 1)를 이용하여 분리 및 회수 후 37.5%의 수율로 552 mg을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (t, $J = 0.73$ Hz, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.45 (dt, $J = 7.98, 1.83$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.91$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 189.0, 171.5, 159.7, 158.3, 154.9,

152.1, 134.7, 130.2, 125.4, 111.9, 13.8.

(2-Aminopyridin-3-yl)(2-methylthiopyrimidin-4-yl)methanone (9b)

Yield 29.2%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 1.84, 4.68$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.84, 8.00$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.64 (dd, $J = 4.68, 8.00$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 189.4, 172.3, 161.7, 159.7, 157.9, 157.5, 138.1, 115.2, 113.7, 111.6, 13.9.

General procedure for the synthesis of 2-methylsulfonylpyrimidines 10a,b

(2-Methylsulfonylpyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (10a)

화합물 **9a** (400 mg, 1.72 mmol)를 methanol에 용해시킨 후 0°C에서 oxone (1.06 g, 1.72 mmol) 및 물을 첨가하였다. 상온에서 5시간 동안 교반시키고 chloroform으로 추출한 후 무수 magnesium sulfate로 건조하였다. 여과한 후 용매를 감압 증류하여 46.3%의 수율로 209 mg을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (d, $J = 1.63$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 4.98$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 1.65, 4.86$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.40 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 189.7, 168.4, 159.9, 159.7, 155.2, 151.8, 137.7, 130.6, 124.2, 122.1, 38.4.

(2-Aminopyridin-3-yl)(2-methylsulfonylpyrimidin-4-yl)methanone (10b)

Yield 41.0%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (d, $J = 4.99$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 1.82, 4.65$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 1.80, 8.06$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.69 (dd, $J = 4.69, 8.07$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 189.6, 167.8, 161.1, 159.8, 159.7, 159.2, 138.0, 123.4, 115.9, 112.9, 39.2.

4-Iodo-2-methylthiopyrimidine (12)

Hydriodic acid (47%) (10 mL)에 4-chloro-2-methylthiopyrimidine (**11**) (1 g, 6.2 mmol)

을 0°C에서 첨가시킨 후 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 sodium hydroxide 수용액을 사용하여 중화시켰다. Methylene chloride로 추출한 후 무수 magnesium sulfate로 건조하였다. 여과한 후 용매를 감압 증류하여 77.8%의 수율로 1.2 g을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.62 (d, $J = 5.28$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.28$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.7 159.6 129.2 124.7 13.9.

General procedure for the synthesis of pyrimidinylformamides 13a-e

***N*-(2,4-Dimethylphenyl)-*N*-(4-nicotinoyl-pyrimidin-2-yl)formamide (13a)**

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (20 mg, 0.86 mmol)를 무수 THF에 용해시킨 후 화합물 **15a** (101 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 50 °C에서 가열 교반시킨 후 **10a** (90 mg, 0.35 mmol)를 첨가한 다음 5시간 동안 50°C에서 가열 교반하였다. 물로 반응을 종결시키고 ethyl acetate로 추출한 후 무수 magnesium sulfate로 건조한 다음 여과하고 용매를 감압 증류하였다. 혼합물을 column chromatography (ethyl acetate : *n*-hexane = 1 : 2)를 이용하여 분리 및 회수 후 80.1%의 수율로 91 mg을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 3.45$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.71$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

***N*-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)-*N*-(4-nicotinoylpyrimidin-2-yl)formamide (13b)**

Yield 29.8%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 1.98$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 8.79 (dd, $J = 1.56, 4.83$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 8.01, 1.92$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.43, 8.49$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 4.89, 8.01$ Hz, 1H).

***N*-(4-Nicotinoylpyrimidin-2-yl)-*N*-(4-phenylaminophenyl)formamide(13c)**

Yield: 30.8%. 합성된 **13c**는 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

***N*-(4-(2-Aminonicotinoyl)pyrimidin-2-yl)-*N*-(2,4-dimethylphenyl)formamide (13d)**

Yield 91.7%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 4.96$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 6.68$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.56, 4.90$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.92, 1H$), 7.49 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 4.99, 8.02$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

***N*-(4-(2-Aminonicotinoyl)pyrimidin-2-yl)-*N*-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-formamide (13e)**

Yield 16.4%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 1.82, 5.02$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.81, 1.84$ Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 2.46, 6.18$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.50 (dd, $J = 3.34, 4.68$ Hz, 1H).

General procedure for the synthesis of phenylformamides 15a-c

***N*-(2,4-Dimethylphenyl)formamide (15a)**

2,4-Dimethylaniline (**14a**) (1 g, 8.25 mmol)에 zinc oxide (335 mg, 4.12 mmol), formic acid (1 mL, 25 mmol)을 첨가한 후 70°C에서 10시간 동안 가열 교반하였다. 반응이 종결된 후 ethyl acetate를 첨가한 다음 여과하여 zinc oxide를 제거하였다. 유기층을 sodium bicarbonate 수용액으로 세척하고 분리한 후 감압 증류하여 70%의 수율로 870 mg을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.2, 142.7, 135.1, 131.6, 131.0, 125.4, 112.9, 21.0, 17.5.

***N*-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)-formamide (15b)**

Yield 90.8%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.46$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.37$, 8.76 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.2, 135.3, 128.7, 128.5, 128.4, 128.0, 122.6, 117.1.

***N*-(4-Phenylaminophenyl)formamide (15c)**

Yield 85.4%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 21.93$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 1.59$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.25$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 8.07$ Hz, 2H), 7.26 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.7, 142.9, 138.0, 129.4, 128.3, 122.4, 122.2, 121.7, 120.8, 120.6, 120.5, 120.1.

General procedure for the synthesis of pyrimidinylmethanones 1a-g**(2-(2,4-Dimethylphenylamino)pyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone(1a)**

화합물 **13a** (10 mg, 0.03 mmol)를 ethanol과 THF (2:1 비율)의 혼합 용매에 용해시킨 후 3M NaOH 수용액 (13 μl , 0.04 mmol)을 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 ethyl acetate로 추출하여 97.9%의 수율로 9.2 mg을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, $J = 1.54$ Hz, 1H, ArH), 8.82 (dd, $J = 1.67$, 4.84 Hz, 1H, ArH), 8.65 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H, ArH), 8.44 (dt, $J = 7.99$, 1.98 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (dd, $J = 4.87$, 7.93 Hz, 1H, ArH), 7.45 (m, 1H, ArH), 7.29 (d, $J = 4.88$, 1H, ArH), 7.01 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H, ArH), 6.85 (s, 1H, NH), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 191.2, 170.7, 160.4, 157.0, 152.8, 152.5, 140.4, 139.2, 137.5, 132.1, 130.0, 129.1, 127.5, 125.1, 115.3, 105.9, 20.6, 18.1; MS m/z 305 (M+H)⁺.

(2-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenylamino)pyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (1b)

Yield 98.1%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ

9.32 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 1.64$, 4.82 Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H), 8.38 (dt, $J = 1.84$, 7.94 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.57$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.50$, 8.66 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 191.1, 170.0, 158.7, 155.3, 152.8, 152.7, 141.3, 137.4, 130.2, 129.7, 129.2, 127.4, 123.4, 122.3, 121.9, 112.5, 107.8; MS m/z 379 (M+H)⁺.

(2-(4-Phenylaminophenylamino)pyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (1c)

Yield 96.1%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 12.21$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 4.74$ Hz, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.29 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 7.41 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 190.8, 171.0, 157.4, 154.1, 151.4, 150.3, 141.4, 136.9, 131.3, 130.7, 129.9, 129.1, 128.7, 124.4, 121.9, 120.9, 120.8, 119.9, 119.8, 118.4, 118.2, 106.4; MS m/z 424 (M+H)⁺.

(2-Aminopyridin-3-yl)(2-(2,4-dimethylphenylamino)pyrimidin-4-yl)methanone (1d)

Yield 98.1%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 3.88$ Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (dd, $J = 5.17$, 7.91 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.21 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 190.5, 169.4, 161.4, 159.1, 155.7, 152.8, 139.6, 138.0, 136.9, 132.1, 128.0, 125.7, 116.3, 116.0, 111.8, 105.1, 21.7, 17.5; MS m/z 320 (M+H)⁺.

(2-Aminopyridin-3-yl)(2-(4-chloro-3-trifluoromethylphenylamino)pyrimidin-4-yl)methanone (1e)

Yield 64.2%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 1.72$, 4.65 Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 1.61$, 7.95 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.57$, 8.65 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.71$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.62 (dd, $J = 4.68$, 7.93 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 189.9, 170.7,

161.2, 159.4, 156.9, 151.0, 140.1, 138.0, 129.2, 129.0, 124.3, 122.9, 121.9, 116.5, 113.2, 113.6, 106.7; MS m/z 394 (M+H)⁺.

(2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylamino)-pyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (1f)

Yield 27.7%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H, ArH), 8.78 (dd, J = 1.45, 4.81 Hz, 1H, ArH), 8.58 (d, J = 4.89 Hz, 1H, ArH), 8.26 (m, 1H, ArH), 7.76 (m, 3H, ArH), 7.35 (m, 2H, ArH), 7.24 (d, J = 4.91 Hz, 1H, ArH), 6.25 (s, 1H, NH), 4.74 (s, 2H, NCH₂); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 189.8, 164.1, 158.8, 155.0, 152.8, 152.7, 141.2, 137.4, 131.3, 131.1, 130.2, 126.9, 126.7, 124.5, 124.1, 124.0, 121.8, 104.9, 45.7; MS m/z 427 (M+H)⁺.

(2-Aminopyridin-3-yl)(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)pyrimidin-4-yl)methanone (1g)

Yield 33.1%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 4.51 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 1.32, 4.58 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.78 (m 3H), 6.96 (s, 2H), 6.90 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.73 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 190.7, 163.5, 161.7, 159.3, 156.7, 152.8, 141.1, 138.0, 131.4, 131.2, 127.1, 126.9, 124.8, 124.4, 121.1, 115.7, 113.4, 104.9, 45.9; MS m/z 442 (M+H)⁺.

(2-(2,4-Dimethylphenylamino)pyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone oxime (1h)

화합물 **1a**를 dioxane에 용해시킨 후 hydroxylamine (8 mg, 0.15 mmol)과 pyridine을 첨가하였다. 혼합물은 10시간 동안 가열 환류시켰다. 반응이 종료된 후 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 물을 첨가한 후 ethyl acetate를 사용하여 추출하여 47.6%의 수율로 3.3 mg을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.58, 4.86 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.55 (d, J = 4.97 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.2, 159.2,

152.4, 151.8, 151.4, 139.7, 137.7, 137.4, 131.5, 128.7, 126.1, 125.9, 123.0, 115.6, 109.4, 20.9, 17.1; MS m/z 320 (M+H)⁺.

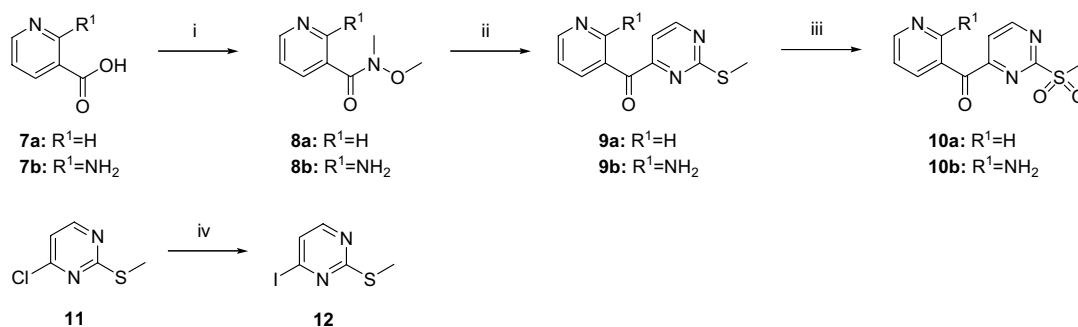
N-(3-(2-(2,4-Dimethylphenylamino)-pyrimidine-4-carbonyl)pyridin-2-yl)formamide (1i)

화합물 **1d** (10 mg, 0.032 mmol)를 pyridine에 용해시킨 후 acetic anhydride (0.015 mL, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 24시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 종료된 후 용매를 감압 증류하여 제거한 다음 sodium bicarbonate 수용액과 ethyl acetate를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 magnesium sulfate로 건조하고 여과한 후 용매를 감압 증류한 다음 혼합물을 column chromatography (ethyl acetate : *n*-hexane = 2 : 1)를 이용하여 분리 및 회수 후 34.6%의 수율로 4 mg을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.89 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.82, 7.80 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.84, 7.86 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 189.8, 170.4, 168.6, 160.1, 158.7, 150.8, 143.2, 139.8, 138.3, 136.8, 131.2, 128.9, 125.8, 121.4, 120.3, 115.0, 105.9, 24.5, 20.6, 18.1; MS m/z 304 (M+H)⁺.

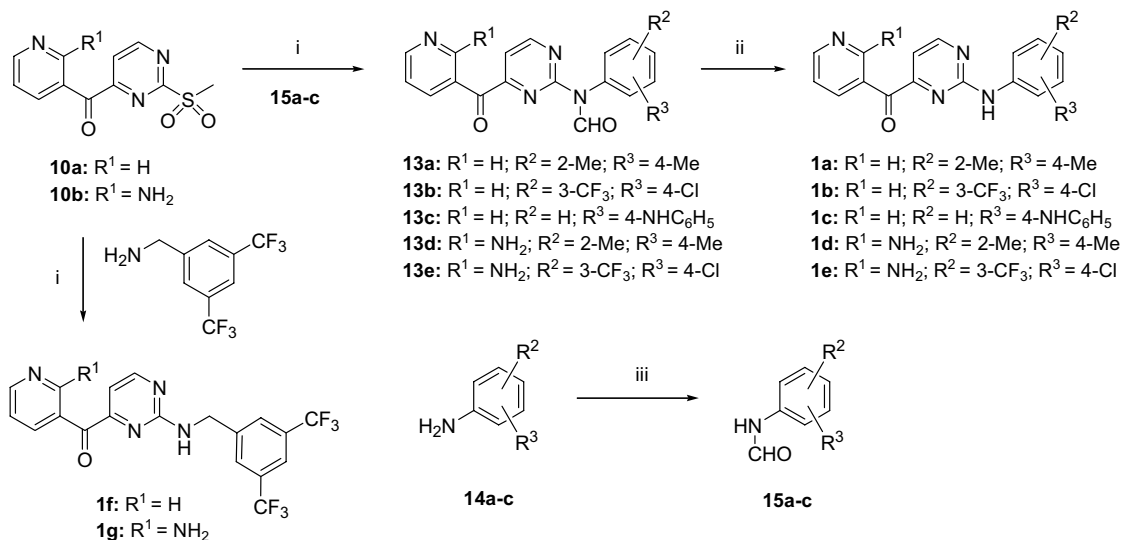
3. 결과 및 고찰

본 연구에서의 최종 목적 화합물인 aminopyrimidinylmethanone 유도체 **1a-i**의 합성에 핵심 중간체로 사용되는 (2-methylsulfonylpyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone **10a,b**는 Scheme 1에서와 같은 일련의 경로를 통해 합성하였다.

출발 물질로서 nicotinic acid 화합물 **7a,b**를 *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride, HOBt 및 EDCI와 triethylamine 염기 존재하에 반응시켜서 amide 화합물인 **8a,b**를 합성하였다. 화합물 **8a,b**와 4-iodo-2-methylthiopyrimidine 화합물 **12**를 isopropylmagnesium chloride 존재하에 반응시켜서 화합물 **9a,b**를 합성하였으며[12], 이때 사용된 화합물 **12**는 화합물 **8a,b**



Scheme 1. *Reagents and reaction conditions:* (i) *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride, HOBT, EDCl, triethylamine, DMF, 90°C, 18 h; (ii) 4-iodo-2-methylthio-pyrimidine, *i*-PrMgCl, THF, toluene, 0°C, 10 h; (iii) oxone, MeOH, H₂O, 0°C, 5 h; (iv) HI, 0°C, 18 h.



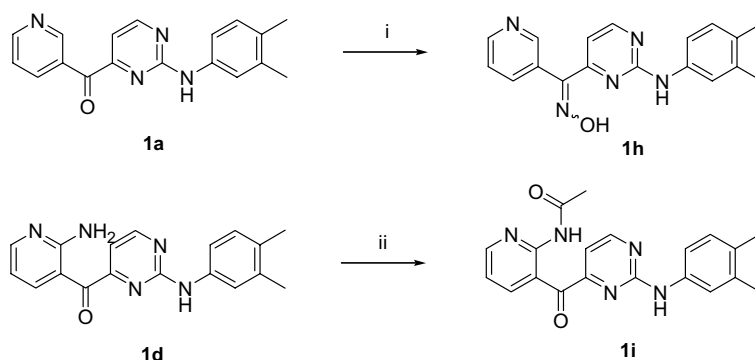
Scheme 2. *Reagents and reaction conditions:* (i) NaH, THF, 60°C, 5 h; (ii) NaOH, THF, ethanol, 1 h; (iii) ZnO, formic acid, 70°C, 10 h.

와의 반응성을 높이기 위하여 4-chloro-5-methylthiopyrimidine 화합물 **11**을 hydroiodic acid를 사용하여 chloride를 iodide로 치환시켜 합성하였다[13]. 이어서 oxone (potassium peroxomonosulfate)을 사용하여 방향족 및 지방족 아민 친핵체에 대하여 큰 반응성을 가지는 (2-methylsulfonylpyrimidin-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone **10a,b**를 각각 합성하였다[14].

최종 목적물인 aminopyrimidinylmethanone 유도체 **1a-e**는 Scheme 2에서와 같이 핵심 중간체인 **10a,b**로부터 formamidopyrimidinyl-

methanone 화합물 **13a-e**를 거쳐서 합성하였다.

이탈기로서 methylsulfonyl 기를 가지는 화합물 **10a,b**와 *N*-phenylformamide 화합물 **15a-c**를 sodium hydride를 사용하여 가열 환류시켜서 화합물 **13a-e**를 합성하였다. 이어서 화합물 **13a-e**를 sodium hydroxide를 사용하여 aldehyde 기를 제거시켜서 최종 목적물인 aminopyrimidinylmethanone 유도체 **1a-e**를 합성하였다. 친핵체 화합물 **15a-c**는 아닐린 화합물 **14a-c**로부터 zinc oxide 및 formic acid를 사용하여 합성하였다[14]. 한편, 3,5-dimethyl-



Scheme 3. *Reagents and reaction conditions:* (i) hydroxylamine hydrochloride, pyridine, dioxane, 100°C, 10 h; (ii) acetic anhydride, pyridine, 90°C, 18 h.

benzyl 기를 가지는 최종 목적물인 amino-pyrimidinylmethanone 유도체 **1f,g**는 최종 목적물 **1a-e** 합성시의 첫 단계와 동일한 반응 조건을 통하여 합성하였다. 이 경우에는 지방족 아민 화합물로서 방향족 아민 화합물 보다 높은 반응성을 가지므로 **13a-e**와 같은 중간체 화합물을 거치지 않고 직접적으로 합성되어 진다.

Oxime 기를 가지는 최종 목적물 **1h** 및 피리딘의 2번 위치에 amide 기를 가지는 최종 목적물 **1i**는 Scheme 3에서와 같이 합성하였다.

Carbonyl 화합물 **1a**를 hydroxylamine hydrochloride와 dioxane 용매내에서 염기로서 pyridine 존재하에 반응시켜서 최종 목적물 **1h**를 합성하였다[15]. Acetylamide 최종 목적물 **1i**는 amino 기를 가지는 화합물 **1d**와 acetic anhydride를 피리딘 용매내에서 반응시켜서 얻을 수 있었다. 한편, 화합물 **1d**로부터 반응 화합물에 따라서 해당하는 최종 목적물을 amides 외에 urea 및 oxime 등의 유도체를 합성하는 것이 가능하다.

4. 결론

본 연구에서는 구조적으로 다양한 생리활성을 보유하고 있을 것으로 예상되는 새로운 헥테로고리 화합물인 aminopyrimidinylmethanone 유도체 **1a-i**에 대한 합성적 접근방법을 제시한다. 출발 물질인 nicotinic acid로부터 핵심 중간체로 사용되는 (2-methylsulfonylpyrimidin-

4-yl)(pyridin-3-yl)methanone 화합물을 합성한 후 이로부터 다양한 치환기 도입을 위한 친핵성 치환반응을 통하여 최종 목적물인 amino-pyrimidinylmethanone 유도체 **1a-i**를 합성하였다.

감사의 글

이 연구는 한국과학기술연구원 기관고유연구사업의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. R. Paul, W. A. Hallett, J. W. Hanifin, M. F. Reich, B. D. Johnson, R. H. Lenhard, J. P. Dusza, S. S. Kerwar, Y.-i Lin, W. C. Pickett, C. M. Seifert, L. W. Torley, M. E. Tarrant, and S. Wrenn, Preparation of Substituted N-Phenyl-4-aryl-2-pyrimidinamines as Mediator Release Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **36**, 2716 (1993).
2. P. J. Barnes, New Drugs for Asthma, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 831 (2004).
3. N. Sirisoma, S. Kasibhatla, B. Nguyen, A. Pervin, Y. Wang, G. Claassen, B. Tseng, J. Crewe, and S. X. Cai, Discovery of Substituted 4-Anilino-2-(2-pyridyl)-

- pyrimidines as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-based High Throughput Screening Assay. Part 1: Structure-activity Relationships of the 4-Anilino Group. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7761 (2006).
4. S. K. Kelley and A. Ashkenazi, Targeting Death Receptors in Cancer with Apo2L/TRAIL, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **4**, 333 (2004).
 5. D. R. Batt, G. Bold, S. Kim, T. M. Ramsey, and M. L. Sabio. Preparation of N-Aryl(heteroarylalkyl)isoquinolineamines as a Inhibitors of Mutant and Wild-type MAP Kinases for the Treatment of Cancer. WO 2004080464.
 6. S. Kumar, J. Boehm, and J. C. Lee, p38 MAP Kinases: Key Signalling Molecules as Therapeutic Targets for Inflammatory Diseases, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2**, 717 (2003).
 7. J. Dixon, J. Dumas, C. Brennan, H. Hatoum-Mokdad, W. Lee, R. Sibley, and B. Bear, Preparation of 2-Phenylamino-4-(5-pyrazolylamino)-pyrimidines as Kinase Inhibitors, in Particular, SRC Kinase Inhibitors. WO 2003026664.
 8. X. Cao., Q.-D. You, Zi-Y. Li, X.-J. Wang, X.-Y. Lu, X.o-R. Liu, D. Xu, and B. Liu, Recent Progress of Src Family Kinase Inhibitors as Anticancer Agents, *Mini Rev. Med. Chem.* **8**, 1053 (2008).
 9. J.-M. Jimenez, G. Bemis, F. Maltais, T. Wang, R. Knegt, C. Davis, D. Fraysse, D. Boyall, L. Settimo, S. Young, and M. Mortimore, 2-Aminopyridine Derivatives Useful as Kinase Inhibitors, WO 2008094992.
 10. M. E. M. Noble, J. A. Endicott, and L. N. Johnson, The Akt/PKB Family of Protein Kinases: A Review of Small Molecule Inhibitors and Progress towards Target Validation, *Science*, **303**, 1800 (2004).
 11. P. Kirkpatrick, Kinases: New Route to Kinase Inhibition, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 104 (2006).
 12. M. Remuinan, J. J. Gonzalez, C. Del Pozo, A. Francesch, C. Cuevas, S. Munt, and I. Manzanares, Variolin Derivatives and Their Use as Antitumor Agents, WO 2003006457.
 13. B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, V. A. Samano, J. A. Ray, G. A. Freeman, F. L. Boyd Jr., C. J. Sexton, W. Selleseth, K. L. Creech, and K. R. Moniri, Pyrazolopyridine Antiherpetics: SAR of C2' and C7 Amine Substituents, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 2397 (2005).
 14. M. Hosseini-Sarvari and H. Sharghi, ZnO as a New Catalyst for N-Formylation of Amines under Solvent-Free Conditions, *J. Org. Chem.*, **71**, 6652 (2006).
 15. A. Gopalsamy, H. Yang, J. W. Ellingboe, J. C. McKew, S. Tam, D. Joseph-McCarthy, W. Zhang, M. Shen, and J. D. Clark 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-diones and 1,3,5-Triazin-2,4,6-triones as Cytosolic Phospholipase A₂ Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2978 (2006).