

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 401/12

(45) 공고일자 1990년04월 12일
(11) 공고번호 특1990-0002342

(21) 출원번호	특 1985-0007554	(65) 공개번호	특 1986-0005637
(22) 출원일자	1985년 10월 14일	(43) 공개일자	1986년 08월 11일
(30) 우선권 주장	12051 1985년 01월 24일 일본(JP)		
(71) 출원인	아마노우찌 세이야꾸 가부시끼가이샤 모리오카 시게오 일본국 도오교도 주오구 니혼바시혼쑈 2쑈메 3반 11고일라이 릴리 앤드 캄파니 아쑈 알.훤일 미합중국 인디애나주 인디애나폴리스 이스트 맥칼티 스트리트 307 (우편번호 46285)		
(72) 발명자	다마자와 가즈하루 일본국 사이따마켄 미나미사이따마군 시라오까쑈 오아자 가미노다 1013-2 아리마 히데끼 일본국 도오교도 히가시꾸루메시 노비도메 3쑈메 4-5-210 오까다 미노루 일본국 도오교도 시나가와꾸 히가시 오오이 6쑈메 10-20 이소무라 야스오 일본국 도오교도 아라까와꾸 니시오구 4쑈메 스까이하이쑈 12-11-919 클라우스 케이.쉬미켈 미합중국 인디애나주 인디애나폴리스 스타우톤 드라이브 4507 (우편번호 46226) 제임스 에이취.위켈 미합중국 인디애나주 그린우드 선샤인 웨이 4068 (우편번호 46142)		
(74) 대리인	장수길		

심사관 : 이병현 (책자공보 제1830호)

(54) YM-09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 신규 제조 방법

요약

내용 없음.

명세서

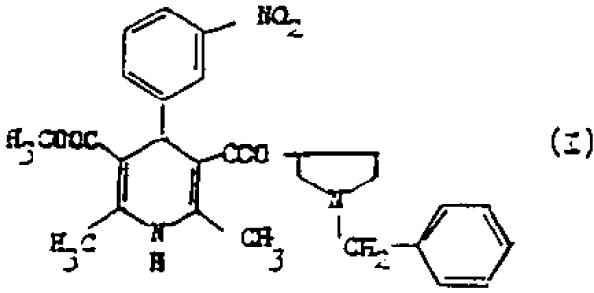
[발명의 명칭]

YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 신규 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 혈관 확장제로서 유용한 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 및 약리학적으로 허용되는 그의 산부가염의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

YM - 09730의 화학명은 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3, 5 - 디카르복실산 - 3 - (1 - 벤질피롤리딘 - 3 - 일)에스테르 - 5 - 메틸 에스테르인데, 이것은 다음과 같은 화학 구조식으로 표시되는 디히드로피리딘 - 3, 5 - 디카르복실산 에스테르 유도체이다.



YM - 09730은 혈관 확장 작용 및 혈압 강하 작용을 장기간 나타내는 것으로 알려져 있다(미합중국 특허 제 4,220,649호 참조).

YM - 09730은 2개의 비대칭 탄소 원자를 가지고 있고, 이성질체는 입체 화학적 견지에서 볼 때, 이들 비대칭 탄소 원자에 기초하여 존재하게 된다. 그러나, 상기 특허공보에서는 이성질체에 관한 설명이 부족하므로, 이성질체의 존재가 확인된 바 없다.

이보다 앞서, 본 발명자들은 YM - 09730의 부분 입체 이성질체 B로부터 그의 부분 입체 이성질체 A를 최초로 분리하였는데, 이 이성질체 A는 이성질체 B 또는 이들 두가지 이성질체의 혼합물과 비교해 볼 때, 훨씬 우수하고 독특한 약리 효과를 나타낸다는 사실을 발견하였다(유럽 특허 출원 제 85 302 666.4호 참조).

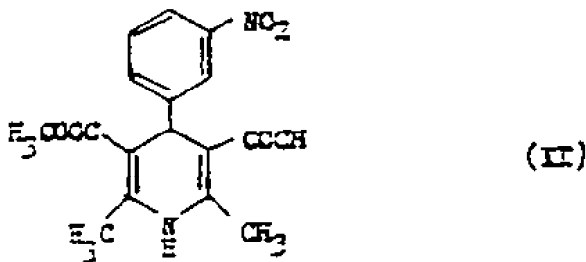
또한, 본 발명자들은 부분 입체 이성질체 A의 염산염의 융점이 223° 내지 230°C(분해)인 우선성 광학 이성질체는 m - 니트로벤즈알데히드를 1 - 벤질 - 3 - 아세트아세톡시피롤리딘 및 메틸 3 - 아미노크로토네이트와 반응시켜 얻은 YM - 09730을, 캐리어로서 실리카 겔을 사용하고 용리제로서 에틸 아세테이트 - 아세트산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 부침으로써, 부분 입체 이성질체 A를 분리한 다음, 이 부분 입체 이성질체 A를 L - (-) - 말산을 사용하여 광학적으로 분할시켜서 제조할 수 있으며, 이와같이 하여 얻은 이성질체는 좌선성 광학 이성질체 또는 이들 두 가지 이성질체의 혼합물과 비교해 볼 때, 훨씬 우수하고 독특한 약리학적 효과를 갖는다는 사실을 발견하였다(유럽 특허 출원 제85 302 666.4호 참조).

본 발명자들은 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 신규하고 유용한 우선성 광학 이성질체의 제조 방법에 관하여 연구한 결과, 목적하는 이성질체의 수율을 향상시키기 위한 방법을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

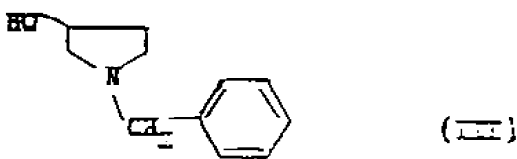
본 발명에서는, 염산염의 융점이 200° 내지 206°C(분해)인 부분 입체 이성질체 A(di-혼합물)는, 염산염의 융점이 180° 내지 185°C(분해)인 부분 입체 이성질체 B와 명백히 구별된다.

또한, 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 염산염의 융점도 앞에 말한 바와 같이 223° 내지 230°C(분해)이다. 본 발명은 염산염의 융점이 위에 언급한 바와 같은 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 또는 약리학적으로 허용되는 그의 산부가염의 새로운 제조 방법을 제공하기 위한 것이다. 본 명세서에서, 약리학적으로 허용되는 산부가염에는 L - (-) - 말산염 등과 같은 유기산염 및 염산염과 같은 무기산염이 포함된다.

본 발명의 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 (I)는 하기 구조식 (II),



으로 표시되는 5 - 메톡시카르보닐 - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3 - 카복실산의 좌선성 광학 이성질체 또는 그의 라세미체, 또는 그의 반응성 유도체를 하기 구조식 (III),



으로 표시되는 1 - 벤질 - 3 - 히드록시 - 피롤리딘의 좌선성 광학 이성질체 또는 그의 라세미체와 반응시켜서 제조할 수 있다.

이 반응은 카복실산 에스테르 생성을 포함하며, 통상적으로 이용될 수 있는 방법들이 바람직하게 사용될 수 있다. 이 반응에서는 입체 화학적 반전이 일어나지 않는다. 상기 화합물(II)의 반응성 유

도체의 예로는 산 할로겐화물(예, 산 염화물, 산 브롬화물 등), 산 무수물, 복합 산 무수물, 할성 에스테르 등을 포함한다. 화합물(II)가 유리 카르복시산의 형태로 사용되는 경우, 반응은 디시클로 헥실카르보디이미드 등과 같은 축합제 존재하에 행한다.

반응은 염화메틸렌, 디메틸포름아미드 등의 유기 용매 중에서, 냉각하에 또는 실온에서 행하는 것이 유리하다.

출발 물질인 화합물(II) 및 (III)이 모두 좌선성 광학 이성질체인 경우, 반응 생성물은 본질적으로 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체만으로 되는데, 이 이성질체는 추출법, 농축법 등의 통상의 방법 또는 필요에 따라서 컬럼 크로마토그래피법에 의하여 반응 혼합물로부터 분리시킬 수 있다. 화합물(II) 및 (III)중 적어도 하나가 라세미체인 경우, 생성된 반응 혼합물은 부분 입체 이성질체 A의 목적하는 우선성 광학 이성질체 및 그의 좌선성 광학 이성질체와 부분 입체 이성질체 B의 좌선성 또는 우선성 이성질체 등을 포함하며, 목적 이성질체는 컬럼 크로마토그래피 또는 분별 결정에 의하여 반응 혼합물로부터 분리시킬 수 있다.

예를 들면, YM - 09730의 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체와 YM - 09730 부분 입체 이성질체 B의 좌선성 광학 이성질체의 얻어진 혼합물을, 캐리어로서 실리카 겔을 사용하고 용리제로서 에틸 아세테이트 - 아세트산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 부침으로써 상기 혼합물로부터 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체가 분리된다. 다른 방법으로서, 이 혼합물을 L - (-) - 말산과 반응시켜 얻은 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 L - (-) - 말산염과 부분 입체 이성질체 B의 좌선성 광학 이성질체를 분별 재결정시켜서, 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 L - (-) - 말산염을 얻는다.

컬럼 크로마토그래피법에 의해 분리시키는 경우에는, 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체는 최초의 용리액으로부터 얻어지며, 그 다음 용리액에서는 부분 입체 이성질체 B의 좌선성 광학 이성질체를 얻을 수 있다. 컬럼 크로마토그래피법에서 실리카 겔이 일반적으로 사용되는 한, 이 방법에서 캐리어로서 실리카 겔을 사용하는 데 대한 특별한 제한은 없다. 용리제인 에틸 아세테이트와 아세트산의 혼합비에 관한 특별한 제한은 없지만, 일반적으로는 에틸 아세테이트를 주성분으로 사용하고, 여기에 소량의 아세트산을 혼합시키는 것이 적합하다. 혼합비는 대략적으로 에틸 아세테이트 30 - 50 v/v에 대하여 아세트산 1 - 10v/v의 비율로 사용하는 것이 유리하다. 아세트산의 혼합비를 감소시키면, 목적 화합물을 용리시키는 데 소요되는 시간이 길어진다.

용리 속도 및 처리 온도는 바람직하게 선택하여도 좋다.

한편, L - (-) - 말산을 사용하는 방법도 분별 재결정에 의하여 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체를 분리시키는 데 적용할 수 있는데, 그 이유는 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 L - (-) - 말산염이 결정성이기 때문이다. 분별 재결정에 사용할 수 있는 용매로서는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴 등을 들 수 있다.

이와 같이 하여 얻은 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 L - (-) - 말산염은 그 자체로 약품으로서 사용할 수 있으나, 그 이성질체의 아세트산염 등은 염기로 임의 처리하여 유리 형태를 얻고, 이어서 이것을 적당한 산으로 처리하여 적당한 다른 염으로 유도할 수 있다.

본 발명의 목적 화합물인 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 및 약리학적으로 허용되는 그의 산부가염은 어떠한 간행물에도 기재되지 않은 신규 화합물이며, 관상 동맥에 직접 투여함으로써 관상 혈류량의 증가 비율에 있어서, 좌선성 광학 이성질체(1체)보다 약 40배 이상의 증가율을 나타내고, 이들 두 이성질체의 등량 혼합물(d체)보다 2.5배의 증가율을 나타내며, 또한 관상 동맥에 대한 높은 친화력을 나타내는 것으로 나타났다.

본 발명의 방법에 의해서, 신규하고 유용한 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체를 양호한 수율로 선택적으로 제조할 수 있으며, 공업적인 관점에서 볼 때 이용 가치가 매우 높다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 본 발명에서 사용되는 출발 물질인 화합물(II) 및 (III)은 공지된 화합물이나, 본 발명에 사용함에 있어서, 이 원료 물질들은 참고예에 기재한 바와 같이 신규하고 유용한 방법으로 제조할 수 있다.

[참고예 1]

(1) m - 니트로벤즈알데히드 6.04g, tert - 부틸 아세토아세테이트 6.32g, 피페리딘 0.17g 및 아세트산 0.6ml를 벤젠 20ml에 용해시킨 용액을 공비 탈수 장치를 사용하여 6시간 동안 환류 가열시켰다. 이 반응계를 냉각시킨 다음, 여기에 물 10ml를 가하고, 벤젠층을 분획시켰다. 벤젠층을 탄산수소나트륨의 포화 수용액 및 염화나트륨의 포화 수용액을 사용하여 연속적으로 세척한 다음, 벤젠층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음, 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 부쳤다. 용리제로서 n - 헥산/에틸 아세테이트 (용적비 5 : 1)를 사용하여 용리시킨 부분으로부터 얻은 결정을 n - 헥산으로 세척하여, 무색결정인 tert - 부틸 2 - (m - 니트로벤질리덴)아세토아세테이트의 기하 이성질체 혼합물 5.82g을 얻었다. 융점 : 33° - 36°C.

(2) 상기 (1)항에서 얻은 t - 부틸 2 - (m - 니트로벤질리덴)아세토아세테이트 3.56g과 메틸 3 - 아미노프로피오네이트 1.41g을 tert - 부탄올 7ml에 용해시킨 혼합물을 20시간동안 환류 가열시켰다. 용매를 감압 증류로 제거하였다. 이와 같이 하여 얻은 오일상 잔류물을 n - 헥산으로 처리하여, 목적하는 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3,5 - 디카르복실산 - 3 - tert - 부틸에스테르 - 5 - 메틸 에스테르 4.6g을 얻었다. 융점 : 120° - 122°C

(3) 아세트산에 용해시킨 브롬화수소의 25% 빙수냉각 용액 5ml에, 톨루엔 5ml에 상기 (2)항에서 얻은 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3,5 - 디카르복실산 - 3 -

tert - 부틸에스테르 - 5 - 메틸 에스테르 2.5g이 톨루엔 5ml에 용해된 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 빙냉하에 5분 동안 교반시키고, 이어서 빙부 5ml에 부었다. 이 혼합물을 10% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 알칼리성으로 만든 다음, 톨루엔으로 추출시켰다. 수층은 진한 염산으로 산성화시키고, 석출된 결정을 여과하여 수집하였다. 이 결정을 에테르로 세척하여, 목적하는 5 - 메톡시카르보닐 - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3 - 카르복실산(라세미체) 1.24g을 얻었다. 융점 : 203° - 204°C(분해).

[참고예 2]

m - 니트로벤즈알데히드 7.55g, 메틸 3 - 아미노크로토네이트 5.75g 및 tert - 부틸아세토아세테이트 7.90g을 tert - 부탄올 25ml에 용해시킨 용액을 22시간 동안 환류 가열시켰다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음, 생성된 잔류물을 톨루엔 150ml에 용해시켰다. 이 용액을 10% 염산, 탄산수소나트륨의 포화 수용액 및 염화나트륨의 포화 수용액을 사용하여 연속적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 증류로 제거하고, 오일상 생성물 19.62g을 얻었다. 이 오일상 생성물을 톨루엔 20ml에 용해시키고, 이 용액을 빙냉하에 아세트산에 용해시킨 25% 브롬화수소 용액 20ml에 적가하였다. 이 혼합물을 같은 온도에서 5분 동안 교반시킨 다음, 빙수 200ml에 부었다. 이 혼합물에 10% 수산화나트륨 수용액 250ml를 가하여 알칼리성으로 만든 다음 톨루엔 100ml로 세척하였다. 수층은 진한 염산을 사용하여 산성으로 만들고, 석출된 결정을 여과함으로써 목적하는 5 - 메톡시카르보닐 - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3 - 카르복실산(라세미체) 4.51g을 얻었다.

상기 라세미체의 각 광학 이성질체는 티.시바누마(T. Shibamura)등의 Chem. Pharm. Bull., 제 28권, 제 2809 페이지 (1980년)에 기재된 방법에 의하여 얻을 수 있다.

[참고예 3]

(1) dl - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘 17.7g과 D - (-) - 만델산 15.2g을 아세톤 66ml에 가열하여 용해시켰다. 이 용액을 4°C에서 철야 방치하여, 석출된 결정 8.5g을 아세톤 26ml에서 재결정시킴으로써 S - (-) - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘의 D - (-) - 만델산염 5.1g을 얻었다. 비선광도 $[\alpha]_{20}^D = +45.5^\circ$ (c = 1, 메탄올). 재결정을 더 행하여도 비선광도에는 변화가 없었다. 융점 : 101° - 102°C.

N - CH₂ - Ph의 핵 자기 공명 스펙트럼이 4.03ppm(단일선, 2H)에서 관찰되었으나, 4.01ppm에서 (R) - (-)형의 AB형 사중선(J = 12.5Hz)은 관찰되지 않았다.

(2) S - (-) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘의 D - (-) - 만델산염 22g을 클로로포름 50ml에 용해시켰다. 클로로포름층을 물 90ml에 용해된 무수 탄산나트륨 14.4g의 수용액으로 세척하고, 이 혼합물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 클로로포름을 증류하여 제거하고, 잔류물은 감압 증류하여, S - (-) - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘 11.5g을 얻었다. 비점 109°C/0.65mmHg. $[\alpha]_{20}^D = -3.77^\circ$ (c = 5, 메탄올).

[참고예 4]

S - (-) - 말산 75g을 170°C에서 벤질 아민 75ml와 3시간 동안 반응시켜서, S - (-) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시숙신이미드[융점 : 99° - 101°C, 비선광도 $[\alpha]_{20}^D = -51.1^\circ$ (c = 1, 메탄올)] 52.7g을 얻었다. 무수 테트라히드로푸란 340ml에 수소화리튬알루미늄 9.73g을 현탁시키고, 상기 이미드 20.5g이 무수 테트라히드로푸란 200ml에 용해된 용액을 상기 현탁액에 빙냉하에 적가하였다. 이 혼합물은 3시간 동안 환류 가열하여 냉각시킨 다음, 여기에 황산나트륨 10 수화물 100g을 가하였다. 이 혼합물을 빙냉하에 철야 교반시켰다. 여과에 의하여 불용 성분을 제거하고, 용매는 감압 증류로 제거하였다. 잔류물을 감압 증류시켜서, 비점이 109° - 115°C/0.8mmHg이고, 비선광도 $[\alpha]_{20}^D$ 가 -0.3° 인 S - (-) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘 13.8g을 얻었다. 이와 같이 하여 얻은 S - (-)체는 슈프트 시약[Eu - TFMC (III)]을 사용할 경우 제 3 위치 수소의 핵 자기공명 스펙트럼으로부터 볼 때, R - (+)체를 함유하였다. 이 S - (-)체는 참고예 3에 기재된 방법에 따라 D - (-) - 만델산염으로 전환시킨 후, 이것을 3배 용량의 에탄올, 이어서 6배 용량의 에탄올 - 톨루엔(1 : 5)로부터 재결정시켰다. 이와 같이 하여 얻은 만델산염 ($[\alpha]_{20}^D = -45.2^\circ$)을 전술한 바와 같이 처리하여, S - (-) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘[비점 : 115° - 120°C/1.2 - 1.5mmHg, $[\alpha]_{20}^D = -3.77^\circ$ (c = 5, 메탄올)] 8.6g을 얻었다.

[참고예 5]

9 - 보라비시클로[3.3.1]노난 (0.5M 테트라히드로푸란 용액) 50ml에 2 - (+) - 피넨 3.4g을 가하고, 이 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여기에 1 - 벤질 - 3 - 피롤리딘은 1.75g을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반시킨 다음, 0°C에서 아세트알데히드 1.3ml를 가하였다. 용매를 감압증류하여 제거하고, 잔류물에 에테르 20ml를 가하였다. 이 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 여기에 2 - 아미노에탄올 1.5ml를 가하였다. 이 혼합물을 교반시켰다. 생성된 침전물을 증류에 의하여 제거하였다. 에테르성 용액을 1N 염산으로 추출하였다. 염산층은 탄산나트륨을 사용하여 알칼리성으로 만든 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이 추출액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 농축시킴으로써, 조생성물 1.1g을 얻었다. 이 조생성물을 감압 증류시켜서, 순수한 생성물 0.6g을 얻었다. 비점 106°C/0.9mmHg. 이와 같이 하여 얻은 S - (-) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘은 슈프트 시약[Eu - TFMC (III)]을 가한 후 제 3 위치의 수소의 핵자기공명 스펙트럼으로부터 볼 때, 30%의 에난티오 엑세스(enantio excess, e.e.)이었다.

[실시예 1]

5 - 메톡시카르보닐 - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3 - 카르

복실산 332mg을 디클로로메탄 3ml에 용해시키고, 병냉하에 오염화인 250mg을 교반시키면서 가하였다. 이 혼합물을 같은 온도에서 1시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고, 여기에 (S) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘 177mg을 가하였다. 이 반응 혼합물을 -30℃에서 2시간 동안 교반시키고, 물 및 탄산수소나트륨 포화 수용액의 순으로 세척하였다. 용매를 증류 제거하여 오일상 물질을 얻었다. 이 오일상 물질을 용리제로서 에틸 아세테이트 - 아세트산 (5 : 1 v/v)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 부치고, 고속액체 크로마토그래피 장치[컬럼 :

Nucleosil[®] 5C₁₈ 4.6mmφ×300mm, 컬럼 온도 : 30℃, 이동상 : 테트라 - n - 펜탈암모늄 브로마이드를 함유하는 0.05몰 인산이소수칼륨 (pH 3) - 아세토니트릴 (80 : 20 v/v), 유속 : 0.9ml/분, UV검출기 (λ254nm)]내에서의 체류 기간이 28분간인 YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체(1)을 얻었다. 이와 같이 하여 얻은 이성질체를 클로로포름 중에서 탄산수소나트륨의 포화 수용액, 묽은 염산의 순으로 처리하여, YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 염산염 161mg을 얻었다. 융점 : 228° - 230℃(분해) ; 비선광도 : [α]₂₀^D = + 116.3° (c = 0.5, 메탄올).

[실시에 2]

(-) - 5 - 메톡시카르보닐 - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3 - 카르복실산 332mg을 디클로로메탄 3ml에 용해시키고, 이 용액에 병냉하에 오염화인 250mg을 교반시키면서 첨가하였다. 이 혼합물을 같은 온도에서 1시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고, 여기에 (S) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘 177mg을 가하였다. 이 반응 혼합물을 -30℃에서 2시간 동안 교반시킨 후, 디클로로메탄 5ml로 희석시키고, 물 및 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 5ml씩 2회 연속적으로 세척하였다. 용매를 감압 증류로 제거하여 오일상 물질을 얻었다. 이 오일상 물질을 용리제로서 톨루엔 - 아세트산 (4 : 1 v/v)을 사용하는 실리카 겔(15g)컬럼 크로마토그래피에 부쳤다. 목적하는 이성질체를 함유하는 분획을 감압 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 클로로포름 5ml에 용해시켰다. 이 클로로포름 용액에 에탄올에 용해된 0.8N 염화수소의 용액 1ml를 가한 후, 이 용액을 다시 감압 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 2ml에 용해시키고, 이 용액을 병냉하에 철야 방치시켰다. 석출된 결정을 여과에 의하여 수집하고 건조시킴으로써, YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 염산염 350mg을 얻었다. 융점 : 226° - 228℃(분해), 비선광도 : [α]₂₀^D = + 116.4° (c = 1, 메탄올). NMR(CD₃OD 중, 내부 표준 TMS, δ ppm) : 1.80 - 2.70(2H, 넓은 m, C₄, -H₂) ; 2.32, 2.34(6H, s, C₂, 6-CH₃) ; 3.0 - 4.0(4H, m, C₂'₅'₁, -H₂) ; 3.64(3H, s, -COOCH₃) ; 4.42(2H, s, -CH₂φ ; 5.08(1H, s, C₄ - H) ; 5.30(1H, m, C₃'₁, - H) ; 7.30 - 8.20(9H, m, 벤젠 고리 - H).

[실시에 3]

디클로로메탄 및 N, N - 디메틸포름아미드(4 : 1 v/v)의 혼합 6ml에 (-) - 5 - 메톡시카르보닐 - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3 - 카르복실산 840mg을 현탁시키고, 이 현탁액에 티오닐클로라이드 0.2ml를 병냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 같은 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 반응 혼합물에 디클로로메탄 3ml에 (S) - 1 - 벤질 - 3 - 히드록시피롤리딘 450mg이 용해된 용액을 병냉하에 적가하고, 생성된 혼합물을 병냉하에 15시간 더 교반시키고, 이어서 반응 혼합물을 디클로로메탄 10ml로 희석시켰다. 이와 같이 하여 얻은 용액을 물 10ml 및 탄산수소나트륨 포화 수용액 10ml로 연속적으로 세척한 후, 이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류로 제거하여 오일상 물질을 얻었다. 이 오일상 물질을 용리제로서 톨루엔 - 아세트산(4 : 1 v/v, 이어서 1 : 1 v/v)을 사용하는 실리카 겔(40g) 컬럼 크로마토그래피에 부쳤다. 목적하는 이성질체를 함유하는 분획을 감압 농축시키고, 농축된 오일상 물질 990mg을 얻은 다음, 이것을 클로로포름 10ml에 용해시켰다. 이 용액에 0.8N 염화수소의 에탄올 용액 2.6ml를 가한후, 이 용액을 다시 감압 농축시켰다. 얻은 잔류물을 메탄올 5ml에 용해시킨 다음, 그 용액을 병냉하에 철야 방치하였다. 석출된 결정을 여과 수집하여 건조시켜서, YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 염산염 850mg을 얻었다. 융점 : 226° - 228℃(분해), 비선광도 : [α]₂₀^D = + 116.4° (c = 1, 메탄올). NMR스펙트럼은 상기 실시에 2에서 제조한 생성물의 그것과 일치하였다.

[실시에 4]

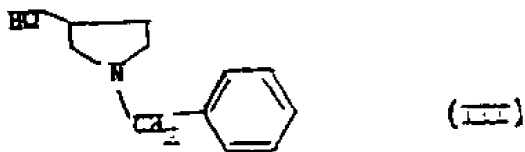
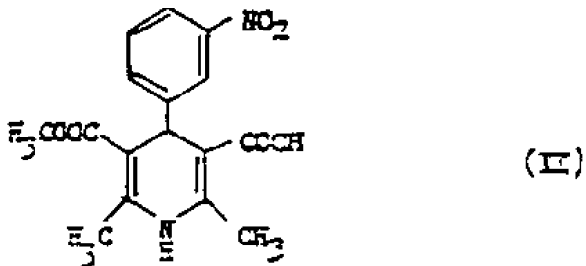
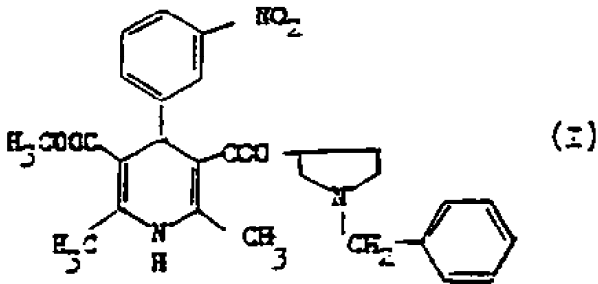
(1) 실시에 3의 방법에 의해 얻은 농축 오일상 물질(990mg)을 메탄올 10ml에 용해시키고, 이 용액을 다시 감압 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 5ml에 용해시키고, 이 용액을 병냉하에 철야 방치하였다. 석출된 결정을 여과 수집하고 건조시켜서, YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 유리 염기 730mg을 얻었다. 융점 : 137° - 139℃. 비선광도 : [α]₂₀^D = + 64.8° (c = 1, 메탄올). NMR(CDCI₃ 중, 내부 표준 TMS, δ ppm) : 1.4 - 3.0(6H, m, C₂'₄'₅'₁ - H₂) ; 2.34, 2.36(6H, s, C₂, 6-CH₃) ; 3.65(5H, s, -COOCH₃ 및 -CH₂φ) ; 5.10(1H, m, C₃'₁, - H) ; 5.12 (1H, s, C₄ -H) ; 5.78(1H, 넓은 s, NH) ; 7.16 - 8.24(9H, m, 벤젠 고리 - H).

(2) 위에서 얻은 유리 염기(700mg)를 클로로포름 10ml 및 0.8N 염화수소의 에탄올 용액 1.8ml에 용해시킨 이 용액을 감압 농축시켰다. 얻은 잔류물을 메탄올 3.5ml에 용해시키고, 이 용액을 병냉하에 철야 방치하였다. 석출된 결정을 여과 수집하고, 건조시켜서, YM - 09730 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 염산염 630mg을 얻었다. 융점 : 228° - 230℃(분해). 비선광도 : [α]₂₀^D = + 116.7° (c = 1, 메탄올). NMR 스펙트럼은 실시에 2에서 제조한 생성물의 그것과 일치하였다.

(57) 청구의 범위

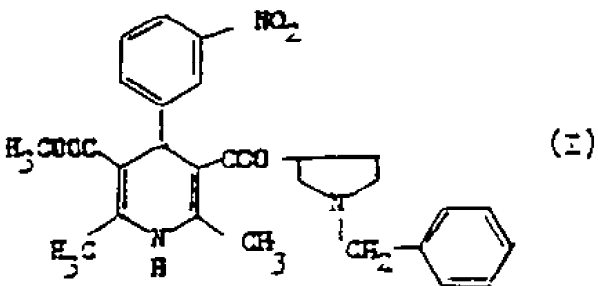
청구항 1

하기 구조식 (II)로 표시되는 화합물을 구조식(III)으로 표시되는 화합물과 반응시킨 후, 화합물(II) 및 (III)이 모두 좌선성 물질인 경우에는 생성된 반응 혼합액으로부터 하기 구조식(I)의 우선성 광학 이성질체를 단리시키거나, 또는 화합물(II) 및 (III) 중 적어도 1개가 라세미체인 경우에는 생성된 반응 혼합액으로부터 하기 구조식(I)의 우선성 광학 이성질체를 칼럼 크로마토그래피 또는 분별 결정에 의해서 단리시킴을 특징으로 하는, 그의 염산염의 융점이 223° - 230°C(분해)인 하기 구조식(I)의 (±) - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3, 5 - 디카르복실산 - 3 - (1 - 벤질피롤리딘 - 3 - 일)에스테르 - 5 - 메틸 에스테르의 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 또는 약리학적으로 허용되는 그의 산부가염의 제조 방법.



청구항 2

염산염의 융점이 223° 내지 230°C(분해)인 하기 구조식(I)로 표시되는 (±) - 2, 6 - 디메틸 - 4 - (m - 니트로페닐) - 1, 4 - 디히드로피리딘 - 3, 5 - 디카르복실산 - 3 - (1 - 벤질피롤리딘 - 3 - 일)에스테르 - 5 - 메틸 에스테르의 부분 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체 또는 약리학적으로 허용되는 그의 산부가염.



청구항 3

제 1 항에 의한 부분 입체 이성질체 A의 우선성 광학 이성질체의 염산염.