

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 211/90
A61K 31/44

(45) 공고일자 1991년07월24일
(11) 공고번호 91-005231

(21) 출원번호	특 1985-0000888	(65) 공개번호	특 1985-0005826
(22) 출원일자	1985년02월13일	(43) 공개일자	1985년09월26일
(30) 우선권주장	3866 1984년02월14일 영국(GB)		
(71) 출원인	레코르다티 에스. 에이., 케미칼 앤드 파마세티컬 컴퍼니		람베르토 앙드레오띠
	스위스 연방공화국 치아소 6830 코르소 에스 고타르도 54		

(72) 발명자 단테 나르디
이탈리아공화국 밀라노 비아 티 굴리 47
아메데오 레오나르디
이탈리아공화국 밀라노 비아 폴리자아노 16
가브리엘 그라지아니
이탈리아공화국 아레세 비아 데이 플라타니 8
지오르지오 비안치
이탈리아공화국 밀라노 비아 발라체 100

(74) 대리인 이준구, 백락신

심사관 : 김의박 (책자공보 제2383호)

(54) 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

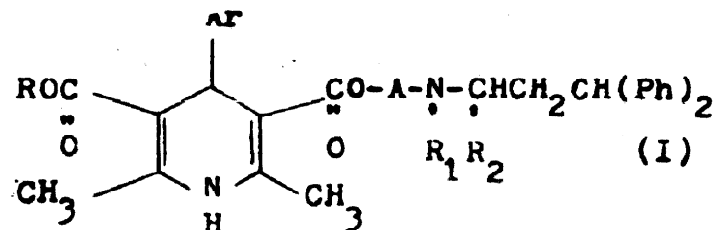
[발명의 명칭]

1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

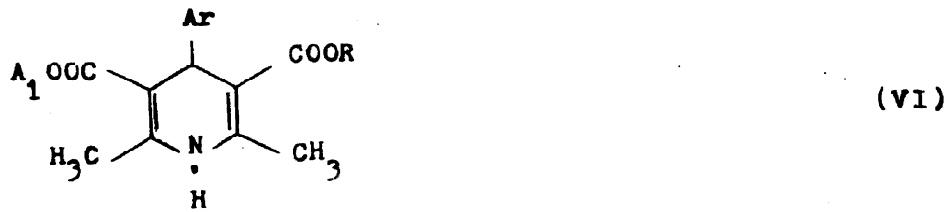
본 발명은 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르, 그의 입체 이성질체 및 그의 약학적으로 수용할 수 있는 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 하기 일반식(I)의 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르 및 그 디에스테르의 약학적으로 수용할 수 있는 산부가염의 제조방법을 제공한다.



(상기식 중, Ph는 페닐기를 나타내고, Ar은 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 2,3-디클로로페닐 또는 벤조푸라잔-4-일기를 나타내며, A는 2~6탄소원자를 함유한 직쇄 또는 측쇄 알킬렌기를 나타내고, R은 1~6탄소원자를 함유한 알콕시기에 의해 임의로 모노치환된 1~6탄소원자를 함유한 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 나타내며, R₁은 수소원자, 히드록시기 또는 1~4탄소원자를 함유한 알킬기를 나타내고, R₂는 수소원자 또는 메틸기를 나타낸다.)

본 발명의 일반식(I)의 에스테르는 하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 축합시키고, 축합물을 하기 일반식(V)의 화합물과 반응시켜 하기 일반식(VI)의 화합물을 수득한 후, A₁이 AX의 기이라면 이를 하기 일반식(IV)의 기로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.



[상기 식중, A₁은 (a) 상기 일반식(IV)의 기 또는 (b) 일반식 AX의 기(식중, X는 할로겐원자이다)를 나타내고, Ar, A, R, R₁, R₂, Ph는 상기에 정의한 바와 같다.]

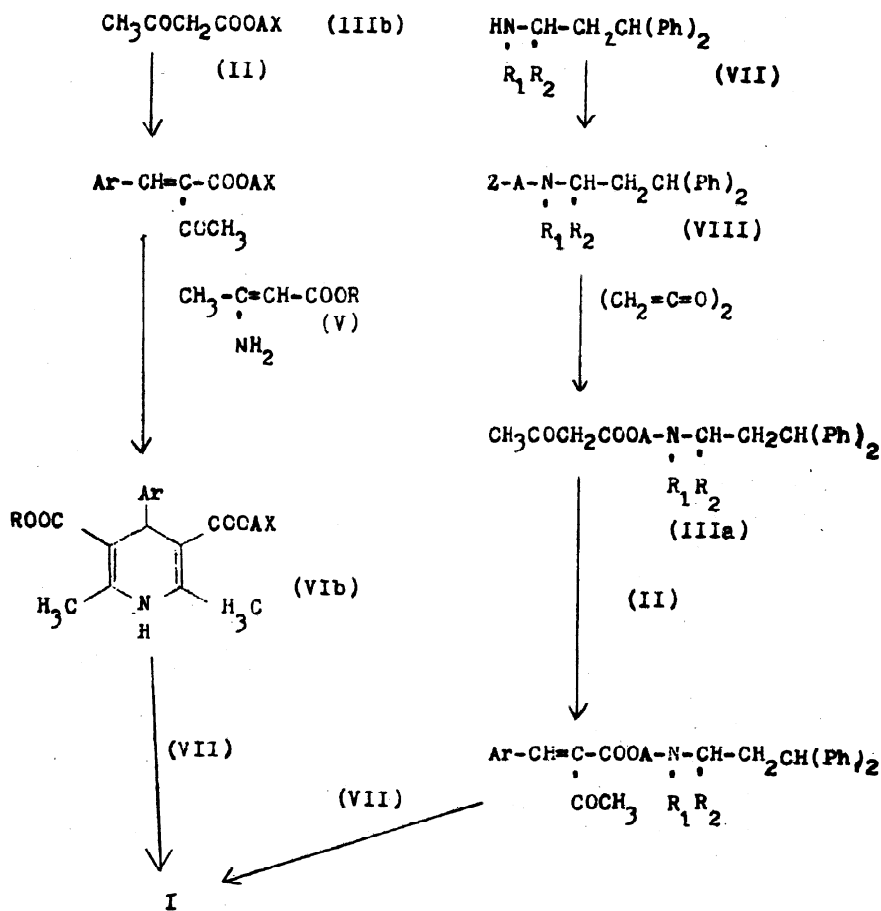
상기의 반응내에 둘러싼 여러 합성경로가 있다는 것을 이해해야 한다. 하기의 반응도식은 이들중 몇 가지를 설명한다.

예를 들면, 에스테르(Ⅰ)은 할로알킬 아세토아세테이트(Ⅲb)(Ⅲ:A₁=AX)을 알데히드(Ⅱ)와 축합시키고, 축합물을 알킬 또는 알콕시알킬 3-아미노크로토네이트(V)와 반응시킨 후, 생성된 1,4-디이드로 피리딘 유도체(VIb)(VI: A₁=AX)의 AX기를 3,3-디페닐-프로필아민 또는 그의 유도체(VII)와 반응시켜(Ⅳ)기로 전환시킴으로써 제조될 수 있다. 또는 (Ⅳ)기를 환형성전에 화합물(Ⅲ)에 도입할 수 있다. 이 경로는 하기 일반식(VIII)의 화합물로부터 출발한다.

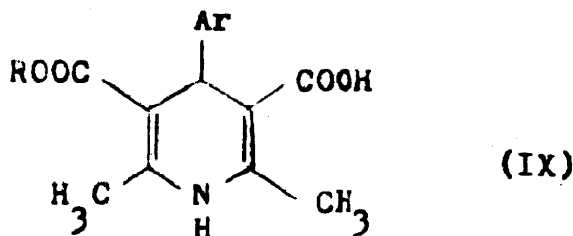


(상기 식중, Z는 할로겐원자 또는 히드록시기를 나타내고, A, R₁, R₂, 및 Ph는 상기에 정의한 바와 같다.)

이 화합물은 아민(VII)을 알킬화시켜 할로알킬 또는 히드록시알킬기 Z-A를 도입하고, 알킬화된 아민을 디케텐과 반응시킴으로써 쉽게 얻을 수 있다. 화합물(Ⅲa)(Ⅲ:A₁=IV)을 알데히드(Ⅱ)와 축합시키고, 생성물을 3-아미노크로토네이트(V)와 반응시킨다.



상기의 방법은 피리딘 환의 합성을 포함한다. 1,4-디히드로피리딘 유도체(VIb)가 이미 이용되었다면, 이는 단지 아민(VII)과의 축합을 위해 필요하다. 마찬가지로 하기 일반식(IX)



(상기 식중, R 및 Ar은 상기에 정의한 바와 같다.)의 유리산이 이용되었다면, 이는 화합물(VIII) 또는 일반식 YAX(식중, Y는 할로겐원자를 나타내고, A 및 X는 상기의 정의한 바와 같다)의 화합물과 축합시켜 아민(VII)과의 축합을 위한 1,4-디히드로피리딘 유도체(VIb)를 제조하는 데에만 필요하다. 이들 축합은 그 자체가 본 발명의 범주에 포함된다. X가 염소원자를 나타낼 때, 이 반응은 환류하 톨루엔 또는 크실렌에서 수행되는 것이 바람직하며, 반면 X가 브롬원자일 때 이 반응은 저온에서 디메틸포름아미드에서 수행될 수 있다.

수득된 디에스테르(1)은 공지의 방법에 따라 정제될 수 있으며, 적당한 용매에 의해 정제된 형태의 염으로 결정화 될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적으로 수용할 수 있는 염은 공지의 방법에 의해 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 약학적으로 수용할 수 있는 산부가염의 바람직한 예는 염산, 황산, 말레산, 숙신산 시트르산, 메탄술폰산 및 톨루엔술폰산의 염이다.

본 발명에 따른 디에스테르(1) 및 그의 염은 주요한 항고혈압활성을 가지며, 또한, 관상심장질병에 대해 효과적이다. 따라서, 본 발명은 상술한 일반식(1)의 디에스테르 또는 약학적으로 수용할 수 있는 그의 염 및 약학적으로 수용할 수 있는 희석제 또는 담체를 함유한 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 화합물의 LD₅₀을 생쥐에 복강내 및 경구 투여하여 측정하고, 시.에스.웨일의 방법(Biometrics, 8,249,1952)을 수행한다.

본 발명에 따른 에스테르의 항고혈압 활성은 수컷 고혈압 쥐(SHR, 위스터-교오또계, 15~25주)에 대해 평가한다. 혈압의 측정은 간접적 방법(엠.헤를드 등, Arzneim.Forsch., 18, 1825, 1968)에 의해 수행한다. 동물을 혈압 측정전에 35°~37°C의 온도로 가열된 방에서 15분간 예열시킨다. 경구투여에 의해 시험될 화합물을 0.5% 메틸셀룰로오즈 용액에 용해 또는 현탁시킨다. 대조군은 부형제만을 넣는다. 약을 테일-커프 및 맥박 변환기에 의해 투여한 후, 심장 수축 혈압 및 심장박동을 1,3,5 및

7시간에 측정한다.

관상 혈관확장 활성은 메타콜린 유도 관상 경련에 대해 길항작용을 위해 마취된 정상혈압의 쥐(체중 약 500g)에서 평가한다. 쥐의 관상공구에 메타콜린 주입기를 장치하고, D₂ DEG 레코딩(케이.사카이 등, J.Pharm.Meth., 5,325,1981)에서 ST 세그먼트 상승에 의해 경련활성을 검출한다.

정맥내 주입에 시험되는 화합물은 물 : 디메틸포름아미드(9 : 1 부피)에 용해시킨다. 메타콜린 주입 동안 화합물을 투여한 후 ECG추적을 표준으로 활성을 검출한다. 전자의 시험은 본 발명의 에스테르가 높은 항고혈압 활성을 나타낸다는 것을 나타내며, 메타콜린 시험에 따라 본 발명의 화합물이 관상 심장 질병에 대해 효과적이라는 것을 알 수 있다.

화합물	LD ₅₀ i.p.	mg/kg os	ED ₂₅ SHR os mg/kg	ED ₅₀ iv ug/kg
2279	121	279	7.3	297
2288	72	197	1.5	46
2263	171	254	3.4	197
2375	83	657	2.6	82
2361	99	493	7.2	-
2350	50	116	3.0	-
2329	63	401	3.4	-
2352	222	2195	6.9	-
2383	-	500	3.4	-

ED₂₅ : 항고혈압 활성

ED₅₀ : 관상혈관 확장활성

- : 시험하지 않음.

하기의 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[실시예 1]

1-메틸-2-클로로에틸 α -아세틸-3-니트로-신나메이트

12.2g의 3-니트로벤즈알데히드 및 14.3g의 1-메틸-2-클로로에틸 아세트아세테이트를 80ml의 톨루엔에 용해시켜 0~5℃로 유지하고, 염화수소 기체로 포화 시킨다. 20~25℃에서 2일 후 용액에 질소기체를 버블시켜 잔류 염화수소를 제거한다. 톨루엔을 진공증발제거한다. 잔류 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 수득된 용액을 중성이 될 때까지 물로 세척한다. 분리 및 건조된 유기상의 20℃의 진공에서 증발건조 시킨다. 잔류물을 200ml의 이소프로판올로 결정화 하여 20.70g의 표제화합물을 수득한다. 용점 95~96℃.

적당한 알데히드 및 아세트아세테이트를 사용하여 상기의 방법에 의해 하기의 화합물을 수득한다 :

3-클로로프로필- α -아세틸-3-니트로-신나메이트, 용점 55~60℃; 2-브로모에틸- α -아세틸-3-니트로-신나메이트, 용점 85~95℃; 2-클로로에틸- α -아세틸-2,3-디클로로-신나메이트, 오일; 1-메틸-2-클로로에틸 α -아세틸-2,3-디클로로-신나메이트, 오일; 및 2-클로로에틸- α -아세틸- β -(벤조푸라잔-4-일)아크릴레이트, 오일.

이들 화합물은 E,Z 이성질체의 혼합물이며, 성분을 분리하지 않고 더 반응시킬 수 있다.

[실시예 2]

메틸 1-메틸-2-클로로에틸

1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-피리딘-3,5-디카르복실레이트.

실시예 1에서 제조된 1-메틸-2-클로로에틸 α -아세틸-3-니트로신나메이트 18.72g 및 메틸 3-아미노크로토네이트 7.12g을 48ml의 이소프로판올에 용해시키고, 210분동안 교반하면서 환류시킨다. 냉각시킨 후 반응혼합물을 진공증발 건조시키고, 수득된 오일을 실리카겔 (200g) 크로마토그래피(용리액 : 클로로포름)한다.

단일 생성물을 함유한 분획을 증발시켜 (TLC, 클로로포름 : 에틸아세테이트=95:5) 농축된 오일을 수득하고, 디에틸에테르와 용해시킨다. 용매를 20~25℃에서 증발 제거하여 15.75g의 표제화합물을 수득한다.

용점 : 95~102℃, 이 화합물을 더 정제하지 않고 계속 사용한다.

실시예 1에서 수득된 α -아세틸신나메이트 및 적당한 3-아미노크로토네이트를 사용하여 상기와 같은 방법에 의해 하기의 중간체를 수득한다. 이들을 컬럼 크로마토그래피 또는 적당한 용매로 결정화하여 정제한다 :

메틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 용점 158~161℃; 메틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 용점 118~120℃; 이소부틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-

3,5-디카르복실레이트, 융점 146~152°C; 메틸 3-클로로프로필 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 융점 145~146°C; 메틸 2-클로로에틸-1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트 융점 167~169°C; 메틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(벤조푸라잔-4-일)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 융점 117~118°C; 이소부틸 1-메틸-2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 저융점 고체; 2-프로폭시에틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로 2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 융점 104~106°C; 메틸 2-브로모에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, 융점 141~143°C

[실시예 3]

메틸 4-브로모부틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트

9.96g의 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-5-메톡시카르보닐피리딘-3-카르복실산, 5.4ml의 1,4-디브로모부탄 및 2.07g의 탄산칼슘을 60ml의 디메틸포름아미드에 현탁시키고, 교반하면서 2.5시간 동안 50°C에서 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜 400ml의 물을 가한후, 디에틸에테르로 추출한다.

에테르 추출물을 무수황산나트륨으로 건조시키고 증발건조시켜 오일을 수득한 후 실리카겔 컬럼에 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 처음에는 클로로포름 및 나중에는 클로로포름 : 에틸아세테이트=97 : 3부피)에 의해 정제한다.

단일 TLC분획(클로로포름 : 에틸아세테이트=9 : 1부피)을 증발시켜 11.75g(84%)의 표제 화합물을 수득한다. 융점 113~118°C.

[실시예 4]

메틸 N-(3,3-디페닐-1-메틸프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2202)

3.94g의 메틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트 및 4.78g의 1, N-디메틸-3,3-디페닐프로필아민을 12ml의 톨루엔에 용해시키고, 교반하면서 25시간 동안 환류시킨다. 반응후에 혼합물을 디에틸에테르로 희석하고, 생성된 1,N-디메틸-3,3-디페닐프로필아민 히드로클로라이드를 여과수거한다. 여과액을 증발시키고, 수득된 조생성물을 실리카겔에 반복해서 크로마토그래피(용리액 : 처음에는 클로로포름, 그 다음에는 클로로포름 : 에틸아세테이트(85 : 15부피) 및 나중에는 에틸아세테이트)에 의해 정제한다. 정제된 생성물을 메탄올에 용해시키고, 에탄올성 염화수소를 가한다. 용액을 여과하고 증발건조시킨다. 따뜻한 디에틸에테르 : 아세톤(98 : 2부피)으로 반복 세척하여 2.98g의 표제 화합물을 수득한다. 융점 113~120°C.

1, N-디메틸-3,3-디페닐프로필아민 대신에 N-메틸-3,3-디페닐프로필아민을 사용하여 상기와 같은 방법으로 메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸-1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2206)를 수득한다. 융점 108~113°C.

상기 두 생성물의 융점은 각각 그의 히드로클로라이드에 대한 값이다.

[실시예 5]

메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2279)

5.92g의 메틸 2-클로로에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트 및 9.50g의 3,3-디페닐프로필아민을 20ml의 크실렌에 용해시키고, 교반하면서 105분 동안 환류시킨다. 혼합물을 냉각시킨다. 디에틸에테르로 희석하려 반고체 화합물을 수득하고 경사분리에 의해 액체로부터 분리한다. 잔류물을 0~4°C에서 에틸에테르로 처리하고, 상층액을 경사분리한다. 고체가 수득될때까지 이 과정을 반복하고, 여과수거한다. 모액 및 경사분리한 세척물을 수거하고 진공 증발 건조시킨다. 잔류물을 실리카겔(270g)에 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 클로로포름 및 아세톤의 혼합물)한다. 순수한 분획을 합하고 용매를 증발제거한다. 잔류물을 디에틸에테르에 용해시키고, 디에틸에테르에 용해시킨 염화수소를 가한다. 고체(3.92g)를 에틸아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트로 결정화하고, 에틸아세테이트로 재결정하고 3.46g의 표제화합물을 수득한다. 융점 128~132°C.

상기와 같은 방법에 의해 하기의 화합물을 수득한다.

이소부틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2352), 융점 124~129°C; 메틸 N-(3,3-디페닐-1-메틸프로필)-N-메틸-3-아미노프로필 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2244), 융점 113~118°C; 메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-3-아미노프로필 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2263), 융점 100~107°C; 메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2274), 융점 164~167°C; 메틸 1, N-디메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2288), 융점 114~123°C; 메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2306), 융점 161°C; 이소부틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2329), 융점 123~124°C; 메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(벤조푸라잔-4-일)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2344), 융점 161~166°C; 이소프로필 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2350), 융점 160~164°C; 및 메틸 N-

(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트, H₂O(2332), 융점 118~125℃.

상기 생성물의 융점 각 히드로클로라이드에 대한 값이다.

[실시예 6]

메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸-4-아미노부틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2361).

9.34g의 메틸 4-브로모부틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트 (실시예 3에서 제조) 및 9.0g의 N-메틸-3,3-디페닐프로필아민을 15ml의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 실온에서 16시간동안 유지시킨다. 용액을 250ml의 디에틸에테르로 희석하고, 생성된 출발아민 히드로브로마이드를 여과수거한다.

여과된 용액을 물로 2번 세척하고, 유기용매를 진공하 제거한다. 오일상 잔류물을 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 클로로포름 : 아세톤=95 : 5 내지 7 : 3부피)한다. 단일 TLC분획을 진공하 증발(클로로포름 : 디에틸에테르=1 : 1)시켜 오일을 수득한다. 오일을 메탄올에 용해시키고, 용액을 메탄올 중에 염화수소로 산성화한 후, 진공증발시켜 오일상 잔류물을 수득한다. 이를 아세톤에 용해시키고, 용액을 다시 진공증발 시킨다.

수득된 고체 잔류물을 300ml의 메틸아세테이트에 용해시켜 용액을 여과하고 900ml의 디에틸에테르로 서서히 희석한 후 메틸아세테이트 : 디에틸에테르의 1:3부피 혼합물에 유지시킨다. 혼합물을 0℃에서 교반하여 침전물을 수득하고, 이를 여과수거하여 정제한다.

표제화합물의 히드로클로라이드 반수화물 7.0g을 수득한다. 융점 91~103℃.

[실시예 7]

메틸 N-(3,3-디페닐프로필)-N-히드록시-2-아미노 에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2410)

2.40g의 N-히드록시-3,3-디페닐프로필아민을 17ml의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 3ml의 트리에틸아민을 가한다. 4.39g의 메틸 2-브로모에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트를 혼합물에 가한다. 혼합물을 질소대기에서 유지시킨 후 105℃에서 160분간 가열한다. 냉각시킨 후 혼합물을 물에 붓고 디에틸에테르 : 에틸아세테이트의 혼합물로 추출한다. 유기층을 물로 여러번 세척하고, 건조시킨다. 용매를 진공에서 증발제거한다. 수득된 오일상 잔류물을 톨루엔에 에틸렌아세테이트 경사 실리카겔 컬럼크로마토그래피 정제하고, 5.5중량%의 암모니아를 함유한 실리카겔 컬럼에 클로로포름에 약 6N 메탄올성 암모니아 경사로 크로마토그래피하여 더 정제한다. 수득된 고체를 아세톤 : 디에틸에테르의 2 : 1 부피혼합물에 용해시키고, 디에틸에테르에 용해시킨 염화수소를 가한다. 표제화합물의 히드로클로라이드 반수화물을 여과하고, 이소프로판올로 세척한 후 100℃ 및 0.58mmHg에서 1시간동안 건조시킨다. 수율 1.51g, 융점 100~105℃.

[실시예 8]

메틸 1, N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-3-아미노프로필 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2366)

7ml의 디에틸에테르에 7.87g의 N-메틸-3,3-디페닐프로아민을 용해시킨 냉각용액을 온도가 2~3℃를 넘지 않도록 유지하면서 3.72ml의 3-옥소부트-1-엔을 20분이상 적가한다. 수득된 용액을 실온에서 진공증발시켜 유리 염기인 N-메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-4-아미노-부탄-2-온(100%) 0.3g을 수득한다. 이 생성물은 TLC(클로로포름 : 메탄올 9:1부피)에 의해 더 정제되며, 다음 반응에 사용될 수 있다. 이 화합물을 디에틸에테르에 용해시킨 염화수소와 함께 유기염기로 처리함으로써 상응하는 히드로클로라이드(융점 133~135℃)로 전환시킬 수 있으며, 수득된 생성물을 먼저 아세톤 : 에틸아세테이트 : 이소프로판올로 결정화하고, 아세톤으로 더 결정화 한다.

상기에서 수득된 화합물 9.16g을 30ml의 메탄올로 용해시키고, 0℃에서 유지시킨 후, 5분내에 0.90g의 수소화붕소나트륨을 천천히 가한다. 다 가한 후 메탄올을 진공증발시키고 잔류물을 물(약 100ml) 및 디에틸에테르(약 100ml)로 처리한다. 물을 디에틸에테르로 세척하고 에테르성상을 합한 후 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공증발 건조시킨다. 이렇게 수득된 생성물(9.25g) 즉, N-메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-4-아미노부탄-2-올은 TLC(클로로포름:메탄올 9:1부피)에 의하면 균일한 적색 오일이다.

마지막 단계의 생성물 7.44g, 12.46g의 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-5-메톡시카르보닐피리딘-3-카르복실산, 8.51g의 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 및 0.54g의 4-디메틸아미노피리딘을 50ml의 디메틸포름아미드에 현탁시킨 현탁액을 실온에서 8시간동안 교반한다. 현탁액을 450ml의 디에틸에테르로 희석하고, 침전된 N,N'-디시클로헥실우레아를 여과수거한다. 여과 용액을 물(3x200ml)로 세척한다.

유기상을 건조시키고, 진공증발시킨다. 수득된 오일을 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 클로로포름 : 에틸아세테이트 1 : 1부피 혼합물)에 의해 정제한다. TLC(에틸아세테이트)에서 균일한 분획을 증발시켜 반고체 잔류물을 수득한다. 이 잔류물을 디에틸에테르에 용해시키고, 수득된 용액을 여과한 후 디에틸에테르에 용해시킨 염화수소로 산성화하여 고체를 수득하고 여과 수거한다.

이 반고체를 200ml 에틸아세테이트에 용해시키고, 600ml의 에테르로 희석한 후 아세테이트:디에틸에테르 1:3부피 혼합물에서 유지시킨다. 침전물이 수득될때까지 0℃에서 혼합물을 교반한다. 이 공정을 3번 반복하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 8.50g을 수득한다. 융점 93~110℃.

[실시예 9]

2,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-1-아미노-2-프로판올

16.87g의 N-메틸-3,3-디페닐프로필아민 및 3.1ml의 1-클로로-2-메틸-2-프로판올을 20ml의 크실렌에 용해시킨 혼합물을 교반하면서 8시간동안 환류한다. 15~20°C에서 냉각시킨 후 현탁액을 디에틸에테르로 희석하고, 수득된 출발 아민 히드로클로라이드를 여과수거한다. 용매를 여과액으로부터 진공제거하여 오일을 수득하고, 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 메탄올의 양을 점차 증가시킨 클로로포름)에 의해 정제한다. 단일 TLC분획(클로로포름 : 메탄올 94 : 6부피)을 증발시켜 갈색오일의 표제화합물 7.8g을 수득한다.

[실시예 10]

N-메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-1-아미노-2-프로판올

60ml의 메탄올 22.5g의 N-메틸-3,3-디페닐프로필아민을 용해시킨 용액에 6.38g의 1,2-에폭시프로판을 가한다. 용액을 15~20°C에서 3일간 유지시키고, 1.16g의 1,2-에폭시프로판을 가한다. 이 용액을 실온에서 24시간동안 유지시킨다. 메탄올을 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름에 메탄올 경사)에 의해 정제하여 무색오일의 정제하여 무색오일의 표제화합물 24g을 수득한다.

[실시예 11]

1,1 N-트리메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 아세토아세테이트

실시예 9에서 제조된 화합물 13.10g을 10ml의 톨루엔에 용해시킨 용액을 85°C로 가열한다. 온도를 100°C이하로 유지시키면서 10분에 걸쳐 3.6ml의 디케텐을 첨가한다. 이 용액을 80°C에서 2시간동안 가열한다. 15~20°C로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 증발시키고 오일상 잔류물을 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피(용리액:증가하는 양의 메탄올을 함유한 클로로포름)에 의해 정제한다. 단일 TLC 분획(클로로포름:메탄올 95 : 5부피)을 증발건조시켜 갈색오일의 표제 화합물 12.3g을 수득한다.

[실시예 12]

1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 아세토아세테이트

실시예 9에서 제조된 화합물 대신 실시예 10에서 제조된 화합물을 사용하여 실시예 11과 같은 방법으로 표제화합물을 오일로 수득한다.

[실시예 13]

1,1,N-트리메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 α -아세틸-3-니트로신나메이트.

3.78g의 3-니트로벤즈알데히드 및 실시예 11에서 제조된 화합물 9.54g을 0°C에서 냉각된 25ml의 클로로포름에 용해시킨 용액에 용액이 포화될때까지 염화수소를 버블시킨다. 용액을 3일동안 15°C에서 방치한다. 그리고, 클로로포름으로 희석하고, 중성이 될 때까지 묽은 수산화나트륨 수용액으로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 용매를 증발시킨다. 수득된 고체를 에틸아세테이트에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시킨다. 디에틸에테르에 용해시킨 염화수소 약간 과량을 가한다. 생성된 고체를 디에틸에테르로 반복처리하여 12.50g의 표제 화합물을 수득한다. 융점 65~80°C.

이 생성물을 E/Z 이성질체 혼합물이며, 이후 더 반응시키는데 사용한다.

[실시예 14]

1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 α -아세틸-3-니트로신나메이트.

실시예 11에서 제조된 화합물 대신에 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하여 실시예 13의 방법에 의해 표제 화합물을 오일로 수득한다. 생성물은 E/Z 이성질체 혼합물이며, 이후 더 반응시키는데 사용한다.

[실시예 15]

1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 α -아세틸-2,3-디클로로신나메이트.

3-니트로벤즈알데히드 대신에 2,3-디클로로벤즈알데히드를 사용하여 실시예 14의 방법에 의해 표제 화합물을 오일로 수득한다. 생성물 E/Z 이성질체 혼합물이며, 이후 더 반응시키는데 사용한다.

[실시예 16]

메틸 1,1,N-트리메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸

1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2375)

2.37g의 메틸 3-아미노크로토네이트 및 실시예 13에서 제조된 화합물 10.29g을 15ml의 이소프로판올에 용해시키고, 3시간동안 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고, 진공증발 건조시킨다. 수득된 오일상 잔류물을 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 클로로포름 및 증가하는 양의 아세톤)한다. 단일 TLC분획(클로로포름 : 아세톤 9 : 1부피)을 증발시키고, 수득된 고체를 메탄올에 용해시킨다. 메탄올성 염화수소 약간 과량을 가하고, 용액을 증발건조시킨다. 잔류물을 아세톤에 용해시키고, 다시 진공증발 시킨다. 잔류물을 20ml의 1N 염산을 함유한 물 2ℓ 및 염화나트륨으로 포화된 물 5ml로 결정화하여 표제화합물의 히드로클로라이드 반수화물 4.8g을 수득한다. 융점 119~123°C.

[실시예 17]

이소부틸 1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2383)

메틸 3-아미노크로토네이트 대신에 이소부틸 3-아미노크로토네이트 및 실시예 13의 화합물대신에 실시예 15의 화합물을 사용하여 실시예 13과 같은 방법으로 표제화합물의 히드록로라이드를 수득한다. 융점 162~164℃.

[실시예 18]

2-프로폭시에틸 1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2400)

이소부틸 3-아미노크로토네이트 대신에 2-프로폭시에틸 3-아미노크로토네이트를 사용하여 실시예 17과 같은 방법으로 표제화합물의 히드록로라이드 수화물을 수득한다. 융점 108~118℃.

[실시예 19]

2-프로폭시에틸 1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2408)

실시예 15의 화합물 대신 실시예 14의 화합물을 사용하여 실시예 18과 같은 방법으로 표제화합물의 히드록로라이드 반수화물을 수득한다. 융점 85~92℃.

[실시예 20]

2-프로폭시-1,1-디메틸에틸 1,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2409)

2-프로폭시에틸 3-아미노크로토네이트 대신에 2-프로폭시-1,1-디메틸에틸 3-아미노크로토네이트를 사용하여 실시예 19와 같은 방법으로 표제화합물의 히드록로라이드 반수화물에 수득한다. 융점 86~95℃.

[실시예 21]

2-프로폭시에틸 1,1,N-트리메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2411)

메틸 3-아미노크로토네이트 대신에 2-프로폭시에틸 3-아미노크로토네이트를 사용하여 실시예 16과 같은 방법으로 표제화합물의 히드록로라이드 반수화물을 수득한다. 융점 87~92℃.

[실시예 22]

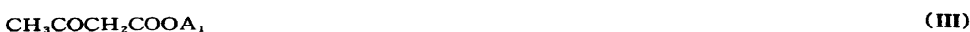
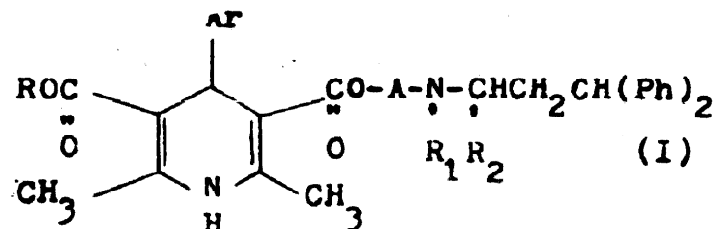
2-프로폭시-1,1-디메틸에틸 1,1,N-트리메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트(2412)

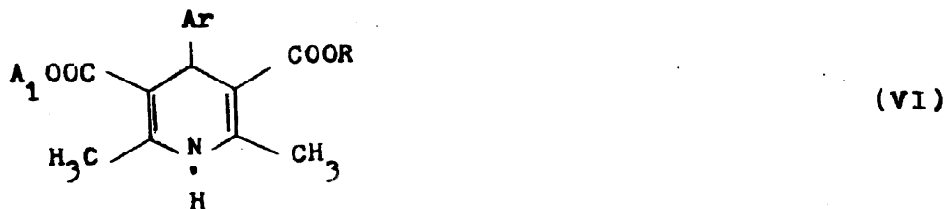
메틸 3-아미노크로토네이트 대신에 2-프로폭시-1,1-디메틸에틸 3-아미노크로토네이트를 사용하여 실시예 16과 같은 방법으로 표제화합물의 히드록로라이드 반수화물을 수득한다. 융점 88~92℃.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 축합시키고, 축합된 하기 일반식(V)의 화합물과 반응시켜 하기 일반식(VI)의 화합물을 수득한 후, A₁이 일반식 AX의 기를 나타낼 때 이를 하기 일반식(IV)의 기로 전환시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르, 그의 입체 이성질체, 또는 약학적으로 수용할 수 있는 그의 산부가염의 제조방법.





(상기 식중, Ph는 페닐기를 나타내고, Ar은 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 2,3-디클로로페닐 또는 벤조푸라잔-4-일기를 나타내며, A는 2~6탄소원자를 함유한 직쇄 또는 측쇄 알킬렌기를 나타내고, R은 1~6탄소원자를 갖는 알콕시기에 의해 임의 모노 치환된 1~6탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 나타내며, R₁은 수소원자, 히드록시기 또는 1~4탄소원자를 갖는 알킬기를 나타내고, R₂는 수소원자 또는 메틸기를 나타내며, A₁은 (a) 상기 일반식(IV)의 기 또는 (b) 일반식 AX의 기를 나타내고, X는 할로겐원자를 나타낸다.)

청구항 2

제1항에 있어서, A₁이 일반식 AX의 기를 나타내며, AX의 기를 일반식(IV)의 기로 전환시키는 반응이 일반식(VI)의 화합물을 하기 일반식(VII)의 3,3-디페닐프로필아민 유도체와 반응시킴으로써 수행되는 방법.

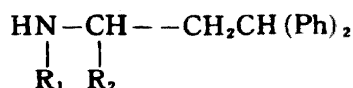
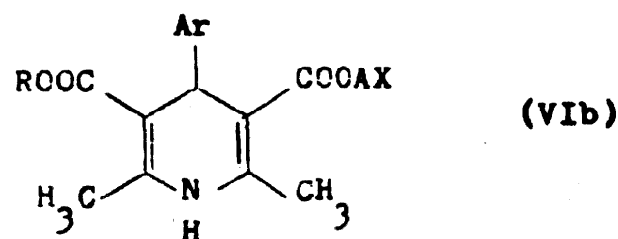
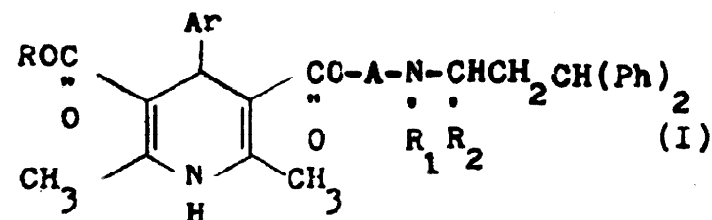
[화학식 7]



(상기 식중, R₁, R₂ 및 Ph는 제1항에 정의한 바와 같다).

청구항 3

하기 일반식(VIb)의 피리딘 유도체를 하기 일반식(VII)이 3,3-디페닐프로필아민 유도체와 축합시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭디에스테르, 그의 입체 이성질체, 또는 약학적으로 수용할 수 있는 그의 산부가염의 제조방법.

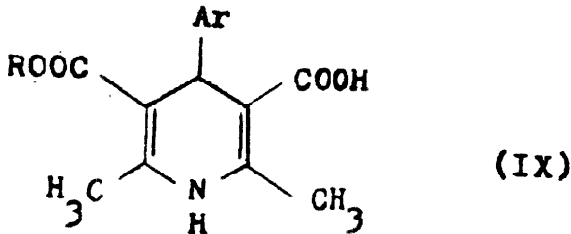
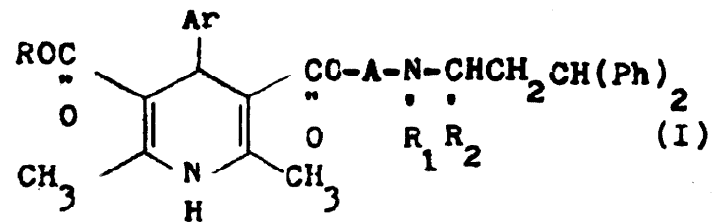


(상기 식중, Ph는 페닐기를 나타내고, Ar은 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 2,3-디클로로페닐 또는 벤조푸라잔-4-일기를 나타내며, A는 2~6탄소원자를 함유한 직쇄 또는 측쇄알킬렌기를 나타내고, R은 1~6탄소원자를 갖는 알콕시기에 의해 임의 모노 치환된 1~6탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄알킬기를 나타내며, R₁은 수소원자, 히드록시기 또는 1~4탄소원자를 갖는 알킬기를 나타내고, R₂는 수소원자 또는 메틸기를 나타내며, X는 할로겐원자를 나타낸다.)

청구항 4

하기 일반식(IX)의 피리딘 유도체를 하기 일반식(VIII)의 화합물과 축합시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르, 그의 입체 이성

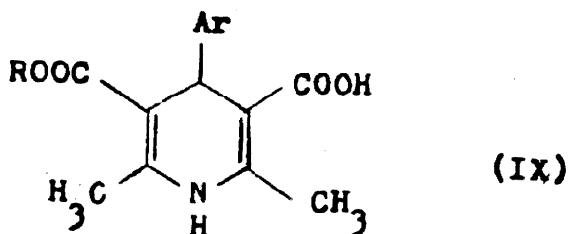
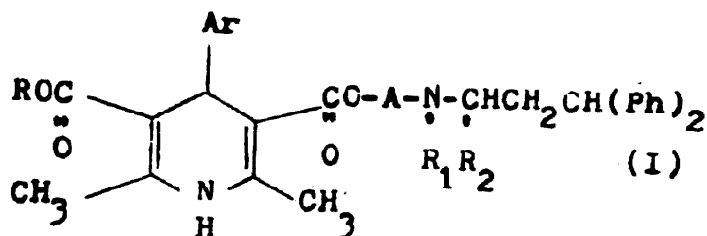
질체 또는 약학적으로 수용할 수 있는 그의 산부가염의 제조방법.



(상기 식중, Ph는 페닐기를 나타내고, Ar은 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 2,3-디클로로페닐 또는 벤조푸라잔-4-일기를 나타내며, A는 2~6탄소원자를 함유한 직쇄 또는 측쇄알킬렌기를 나타내고, R은 1~6탄소원자를 갖는 알콕시기에 의해 염의 모노치환된 1~6탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄알킬기를 나타내며, R₁은 수소원자, 히드록시기 또는 1~4탄소원자를 갖는 알킬기를 나타내고, R₂는 수소원자 또는 메틸기를 나타내며, Z는 할로겐원자 또는 히드록시기를 나타낸다).

청구항 5

하기 일반식(IX)의 피리딘 유도체를 일반식 YAX의 화합물과 축합시키고, 축합물을 하기 일반식(VII)의 3,3-디페닐프로필아민 유도체와 더축합 시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산의 비대칭 디에스테르, 그의 입성이성질체 또는 약학적으로 수용할 수 있는 그의 산부가염의 제조방법.



(상기 식중, Ph는 페닐기를 나타내고, Ar은 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 2,3-디클로로페닐 또는 벤조푸라잔-4-일기를 나타내며, A는 2~6탄소원자를 함유한 직쇄 또는 측쇄알킬렌기를 나타내고, R은 1~6탄소원자를 갖는 알콕시기에 의해 염의 모노 치환된 1~6탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄알킬기를 나타내며, R₁은 수소원자, 히드록시기 또는 1~4탄소원자를 갖는 알킬기를 나타내고, R₂는 수소원자 또는 메틸기를 나타내며, X 및 Y는 할로겐원자를 나타낸다).