

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 211/90  
C07D 401/06

(45) 공고일자 1995년04월20일  
(11) 공고번호 특1995-0003922

|            |  |           |               |
|------------|--|-----------|---------------|
| (21) 출원번호  | 특1987-0000771  | (65) 공개번호 | 특1987-0007889 |
| (22) 출원일자  | 1987년01월31일  | (43) 공개일자 | 1987년09월22일   |
| (30) 우선권주장 | 8602518 1986년02월01일 영국(GB)   |           |               |
| (71) 출원인   | 존 와이어스 앤드 브러더 리미티드 데이비드 에릭 기벤스<br>영국 버크셔 에스엘6 0피에이치 메이든헤드 탭로우 헌터콤 레인 사우스 |           |               |

(72) 발명자 존레흠 아키발드  
영국 버킹햄셔 파른햄 로얄 블랙폰드 레인 코이노니아  
테렌스 제임스 워드  
영국 버크셔 메이든헤드 루즌 드라이브 43  
앨버트 오파코  
영국 버크셔 메이든헤드 쿡햄 라이즈 로우어 로오드 그로우브 카티지스  
1  
(74) 대리인 이병호

심사관 : 정진수 (책자공보 제3943호)

(54) 1,4-디하이드로피리딘 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

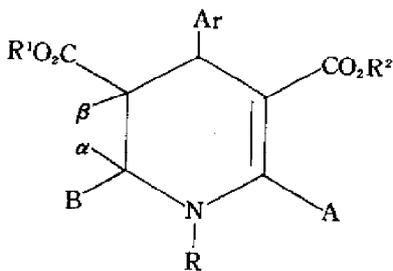
[발명의 명칭]

1,4-디하이드로피리딘 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약제학적 활성을 갖는 헤테로사이클릭 화합물, 보다 구체적으로 1,4-디하이드로피리딘, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

한 측면에서, 본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.



(I)

상기식에서, α와 β는 함께 결합을 형성하거나, B가 전자구인성 그룹인 경우, α는 -OH이고 β는 수소일 수 있고; Ar은 임의 치환된 아릴 라디칼이며; R은 수소, 또는 임의 치환된 알킬 또는 아르알킬 그룹이고; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, 수소가거나 할로겐, OH, 카복시, CN, 알콕시, 알킬티오, 아릴옥시, 알콕시 카보닐, 아미노, 치환된 아미노 및 임의 치환된 아릴중에서 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 임의 치환된 포화 또는 불포화, 환식 또는 비환식 지방족 탄화수소 잔기이며; A는 일반식 -XR<sup>3</sup>의 그룹[여기서, X는 일반식 -(CHR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-Y-(CHR<sup>7</sup>)<sub>q</sub>-의 그룹(여기서, Y는 -O-, -S-, -NR<sup>8</sup>- 또는 직접 결합이며, p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다)이고, R<sup>3</sup>은 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 기타 환 헤테로원자를 임의로 함유하는, 임의 치환된 질소 환 헤테로아릴 라디칼이다]이고; B는 할로알킬, 임의 치환된 페닐, -CN, -CHO, -CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>OH이다.

그룹 또는 그룹의 일부로서 사용되는 경우(예 : 아릴옥시, 아릴알킬)의 용어 "아릴"은 방향족 특성

을 갖는 임의의 1가 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 라디칼을 의미하며, 여기에는 환 원자수가 5 내지 10인 그룹, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 피리달(예 : 2-, 3- 또는 3-피리달), 티에닐(예 : 2-티에닐), 푸릴(예 : 2-푸릴), 퀴놀릴(예 : 2-, 3- 또는 4-퀴놀릴), 이소퀴놀릴(예 : 2-, 3- 또는 4-이소퀴놀릴) 및 벤즈이미다졸릴이 포함된다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 방향족 환의 예는 이미다졸릴(예 : 1-이미다졸릴), 티아졸릴(예 : 5-티아졸릴) 및 피리미달(예 : 5-피리미달)이다.

그룹 또는 그룹의 일부로서 사용되는 경우(예 : 아릴알킬 또는 알킬옥시)의 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 포화 지방족 탄화수소, 또는 특히 탄소수 5 내지 7의 환식 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-헥실 및 사이클로헥실이다.

용어 "임의 치환된"이란 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 할로겐(예 : Cl, Br, F), 알킬, 알킬옥시, 할로알킬(예 : CF<sub>3</sub>), 또는 할로알콕시(예 : CHF<sub>2</sub>O-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-), NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시, 알킬옥시카보닐, 아실, 아실아미노, 아릴(예 : 페닐) 또는 아미노알킬 등의 약제 화학 분야에서 통상적으로 사용되는 치환체에 의해 탄소원자가 임의로 치환되는 것을 의미한다.

그룹 R의 예로는 위에서 알킬, 아릴 및 아릴알킬과 관련하여 기술한 그룹이 있으며, 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 벤질이 포함된다. R은 바람직하게는 수소이다.

그룹 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소가거나, 환 원자수 5 내지 10의 아릴, 저급 알콕시, 아미노, 디저급 알칼아미노, 카복실 또는 저급 알콕시카보닐에 의해 임의 치환된, 탄소수 1 내지 6의 포화 또는 불포화 비환식 탄화수소 쇠(예 : 저급 알킬 또는 알케닐)일 수 있다.

R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>2</sup>의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 메톡시프로필, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 디메틸아미노에틸, 2-카복시메틸, 에톡시카보닐메틸 등이다. R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>가 임의 치환된 아릴(헤테로아릴 포함)에 의해 치환된 알킬인 경우, 이의 예는 벤질, 피리달메틸 또는 피리달에틸(예 : 3-피리달메틸), 이미다졸릴메틸(예 : 1-이미다졸릴메틸) 또는 이미다졸릴에틸이다.

바람직한 R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>2</sup>는 메틸 및 에틸이다.

R<sup>3</sup>은 환 원자수가 5 내지 10인 일환식 또는 이환식 질소 환 헤테로아릴 라디칼일 수 있다.

R<sup>3</sup>의 예는 이미다졸릴(예 : 1- 또는 3-이미다졸릴), 피리달(예 : 2- 또는 3-피리달), 티아졸릴(예 : 2-티아졸릴), 피롤릴(예 : 1-피롤릴); 또는 벤즈이미다졸릴(예 : 1-벤즈이미다졸릴), 퀴놀릴(예 : 2- 또는 4-퀴놀릴), 이소퀴놀릴(예 : 1- 또는 4-이소퀴놀릴), 이미다조피리달(예 : 5-이미다조[1,5-a]피리달)등의 이환식 환이다. R<sup>3</sup>은 바람직하게는 1-이미다졸릴, 3-피리달 및 5-이미다조[1,5-a]피리달이다.

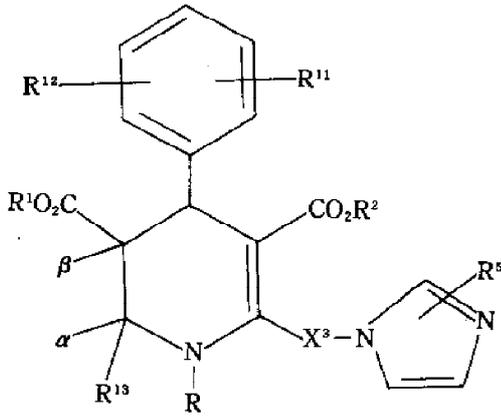
X는 예는 독립적으로 -NH ; -O-; -S-; -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -OCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>O-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; 또는 일반식 -CH<sub>2</sub>-Z-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Z-CH<sub>2</sub>-의 그룹(여기서, Z은, S, NH 또는 직접 결합이다)이다.

B는 예는 -CN; -CHO; -CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>; 또는 1개 이상의 할로겐 원자(예 : 불소, 염소 및/또는 브롬)에 의해 치환된 탄소수 1 내지 3의 알킬 그룹, 특히 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸; 또는 모노-, 디- 또는 트리-클로로메틸이다.

X의 바람직한 예는 -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, CH<sub>2</sub>NH- 및 -CH<sub>2</sub>-S-이다. B는 바람직하게는 -CH<sub>2</sub>F이다.

Ar의 예는 위에서 아릴에 대하여 정의한 그룹이며, 바람직하게는 2- 및/또는 3-치환된 페닐 그룹(예 : 2- 및/또는 3-니트로페닐); 2,3-디클로로페닐; 2-트리플루오로메틸페닐, 펜타플루오로페닐; 나프틸(예 : 1-나프틸), 피리달(예 : 2-피리달), 할로피리달(예 : 2-클로로-피리드-3-일), 벤즈이미다졸릴(예 : 4- 또는 7-벤즈이미다졸릴)이다.

본 발명에 따른 특히 바람직한 화합물은 하기 일반식(1a)의 화합물, 이의 염 또는 이의 광학 활성 이성체이다 :



상기식에서,  $\alpha$ ,  $\beta$ , R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 위에서 정의한 바와 같고; R<sup>5</sup>는 수소 또는 저급 알킬이며; X<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>O- 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)- 이고, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 수소, 니트로, 할로 및 트리플루오로메틸 중에서 선택되며; R<sup>13</sup>은 CN, 클로로알킬 또는 플루오로알킬, 특히 -CH<sub>2</sub>F-, -CHF<sub>2</sub>-, -CF<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>Cl이다.

일반식(Ia)에서, R은 바람직하게는 수소이다.

R<sup>1</sup>의 예는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. R<sup>2</sup>의 예는 메틸 또는 에틸이다. R<sup>11</sup>이 수소인 경우, R<sup>12</sup>의 예는 3-니트로 또는 2-트리플루오로메틸이다. R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>의 예는, 치환체가 2,3-디할로인 경우, 예를 들어, 2,3-디클로로, 3-니트로-2-할로 및 3-할로-2-니트로이다.

본 명세서에서 용어 "저급"이란 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 것을 의미한다.

기타 바람직한 화합물은 1-이미다졸릴이 피리딘 환, 바람직하게는 피리드-3-일로 치환된 일반식(Ia)의 화합물이다.

본 발명의 화합물에서, 바람직하게는  $\alpha$ 와  $\beta$ 가 함께 결합을 형성한다.

일반식(I)의 화합물은, 온혈동물에 시험하는 경우, 약제학적 활성, 특히 고혈압 치료활성 및/또는 혈압강하 활성을 가지므로, 고혈압 치료에 사용된다. 또한, 본 발명의 화합물은 세포내로의 칼슘 이동에 길항작용을 하므로, 혈관 확장제로서 작용하며, 예를 들어, 심장마비, 협심증, 심장부정맥, 심장비대, 관상 혈관 경련 등의 심장 질환 치료에 유용하다. 또한, 일반식(I)의 화합물은 혈소판 응집을 억제하고, 트롬복산 합성 효소를 억제한다. 고혈압 치료활성과 더불어 트롬복산 합성 효소 억제 활성으로 인해, 본 발명의 화합물은 심장혈관계 질환, 특히 혈전증의 치료에 매우 유용하다.

고혈압 치료활성은 다음과 같은 표준방법으로 증명한다 :

자발성 고혈압인 양컷 또는 수컷 래트의 혈압을 37°C 항온 우리중에서 테일 커프(tail cuff)를 이용하여 측정한다. 수축기압이 155mmHg 미만인 래트는 제외시킨다. 래트 그룹에 적절한 비히클 중의 시험물질을 경구 투여하거나 비히클만을 단독으로 경구 투여한다. 투여 전과 투여 후의 적절한 시간에 수축기압을 측정하여 기록한다. 미측 동맥 맥박으로부터 심박도수를 유도한다. 결과를 (그룹내)변수의 2가지 분석(2-way analysis of variance)에 의해 통계적으로 분석한다.

칼슘 길항 활성은 시험관내 칼슘이온농도 증가에 대한 래트의 분리된 문맥의 반응에 대한 약물의 효과를 검사하여 입증한다.

혈소판 응집을 억제하는 능력은 하기 문헌에 기술되어 있는 방법의 변형법으로 시험한다[참조 : Fantl, Australian J. Exp. Biol. Med. Sci. 45, 355-62(1967)].

혈소판 응집은 혈전형성의 초기 단계이므로, 응집을 방지하거나 혈소판의 점착성을 감소시키는 화합물은 아테롬성 동맥경화증 진행의 개시를 억제할 수 있는 것으로 생각된다. 점착성에 대한 약물의 효과는, 시험관내에서 응집을 현저히 증가시키고, 생체내에서도 응집을 증가시키는 생리학적 제제일 수 있는 소량의 아라키돈산을 함유하는, 혈소판이 풍부한 혈장 속에서 측정한다. 이용된 실제 시험 과정은 다음과 같다 :

뉴질랜드산 화이트 래빗(2.5 내지 3kg)의 외이 정맥을 통해 나트륨 펜토바르비톤을 30 내지 40mg/kg의 용량으로 주사하여 마취시킨다. 경동맥을 카놀레를 삽입하고, 3.8% 시트르산나트륨을 함유하는 50ml들이 주사기들에 혈액(100 내지 150ml)을 채취한다(혈액 : 시트르산염=9 : 1).

혈액을 5°C에서 200g(1,500r.p.m)으로 10분 동안 원심분리하고, 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 제거한다. 혈소판을 실험기간 동안 나사마개를 한 플라스틱 원심분리 튜브속에 실온에서 유지시킨다.

이중 채널 혈소판 응집계(HU 응집계, A, Browne Ltd, Leicester, UK)를 사용한다. 1.0ml 분취량의 PRP를 5 내지 10분 동안 예비가운하고, 1, 100rpm으로 연속적으로 교반한다. PRP 샘플에 250µM의 아라키돈산(8µl 용적)을 가하여 응집을 유도한다. 응집계 출력을 최대치로 고정시키고, 아라키돈산 반응에 대하여 전체적인 편차를 얻을 수 있도록 차트 기록계의 감도를 변화시킨다.

대조반응은 250µM 아라키돈산을 가한 후 수득한 최대 편차로서 기록한다.

PRP 샘플을 시험 화합물과 함께 5분 동안 예비배양한 후, 아라키돈산을 가한다. 이어서, 아라키돈산 첨가 후 최대 편차를 기록한다. 모든 약물을 초기에  $10^{-4}$  M(최종 농도)에서 스크리닝한다. 즉, 증류수에 용해시킨 약물의  $1 \times 10^{-2}$  M 원료 용액 10  $\mu$ l를 PRP에 가한다.

트롬복산 합성 효소 억제제인 다족시벤(Dazoxiben)[참조 : Randall, M. J. et al, Research 23, 145-162, 1981]을 양성 대조물로 사용하고, 모든 시험 성분을 다족시벤과 비교한다.

트롬복산 합성 효소 억제 활성을 갖는 화합물은, 트롬복산 합성 효소 억제에 반응성인 질환, 특히 혈전증, 아테롬성 동맥경화증, 뇌허혈성 질환, 협심증, 말초혈관장애 및 편두통의 심장혈관계 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다.

트롬복산 생성을 억제하는 능력은 다음의 표준 시험에 의해 입증한다 :

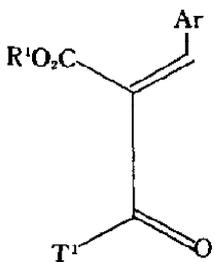
a) 트롬복산의 생성

마취시킨 래빗으로부터 혈액(약 75ml)을 채취하고, 200g에서 10분 동안 원심분리하여 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 수득한다. 약물 또는 비히클의 존재하에 분취량의 PRP를 37°C에서 10분 동안 배양한다. 아데노신 디포스페이트 및 아드레날린을 가하여 혈소판 응집을 유도한다. 튜브를 3분 동안 배양시키고, 10,000g에서 3분 동안 원심분리한 다음, 트롬복산  $B_2(TxB_2)$ 의 방사선-면역 검정을 위하여 상층액 50ml를 취한다.

b)  $TxB_2$ 의 방사선-면역검정

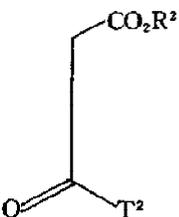
총 배양 용적은  $^3H-TxB_2$  (0.005  $\mu$ Ci) 50  $\mu$ l, 표준물로서의 튜브당 5 내지 300pg에 이르는 샘플 또는 정격(authentic)  $TxB_2$  50  $\mu$ l 및  $TxB_2$ 에 대한 래빗의 항혈청 50  $\mu$ l( $H-TxB_2$ 의 50%를 결합시키는 농도)를 함유하는 150  $\mu$ l이다. 실온에서 1시간 동안 배양시킨 후, 튜브를 4°C에서 16 내지 20시간 동안 추가 배양시킨다. 이어서, 맥스트란-피복된 목탄(pH 7.4의 인산염 완충액 중의 2.5%w/v 현탁액) 1ml를 튜브에 가하고, 얼음에서 10분 동안 배양한다. 배양후, 샘플을 10,000g에서 10분 동안 원심분리하고, 상층액 500  $\mu$ l를 신틸레이션 콕테일 5ml에 가한다. 상층액중 방사선 활성의 측정은 항체에 의해 결합된 [ $^3H$ ]- $TxB_2$ 의 양을 수량화하는 것이다. 이어서, 샘플중 표지화되지 않은  $TxB_2$ 의 농도를 선형 표준 곡선으로부터 결정한다.

본 발명은 또한 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 일반식(I)의 화합물 및 유사 구조의 중간체는 공지되어 있거나 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다[참조 : Drugs of the Future, Vol. VI. No. 7, 1981, pps 427-440]. B가 플루오로알킬, -CN, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 임의 치환된 페닐이며, 단 a) Y가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>p</sup>-인 경우, p는 1 또는 2인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 첫번째 일반적인 방법은 상응하는 일반식(II), (III) 및 (IV)의 화합물들을 반응시킴을 포함한다.



(II)

R NH<sub>2</sub>



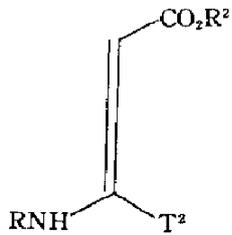
(III)

(IV)

상기식에서, Ar, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 위에서 정의한 바와 같고; T<sup>1</sup> 및 T<sup>2</sup>중의 하나는 A이고, 다른 하나는 B이며, 이때 A 및 B는 위에서 정의한 바와 같다.

공정은 불활성 용매, 바람직하게는 에탄올, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 이소프로판올, 아세트니트릴 등의 극성 용매 중에서, 예를 들어, 환류온도로 가열하여 수행하는 것이 편리하다.

상기한 첫번째 공정의 단서조항 a)하에 위에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 제조하는 두 번째의 일반적인 공정은, 위에 나타낸 바와 같은 상응하는 일반식(II)의 화합물을 상응하는 일반식(V)의 화합물과 반응시킴을 포함한다.



(V)

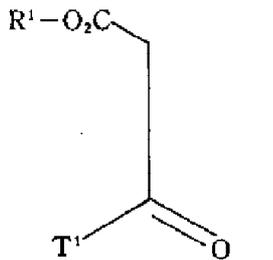
상기식에서, Ar, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 위에서 정의한 바와 같고; T<sup>1</sup> 및 T<sup>2</sup>중의 하나는 A이고, 다른 하나는 B이다.

이러한 공정은 불활성 용매, 바람직하게는 에탄올, 아세토니트릴, 이소프로판올, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매속에서, 예를 들어, 환류온도로 가열하여 수행할 수 있다.

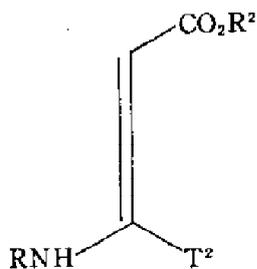
또 다른 방법으로서, 단서조항(a)가 적용된 일반식(I)의 화합물은 일반식(A)의 화합물을 상응하는 하기 일반식(VI) 및 (V)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

ArCHO

(A)



(VI)



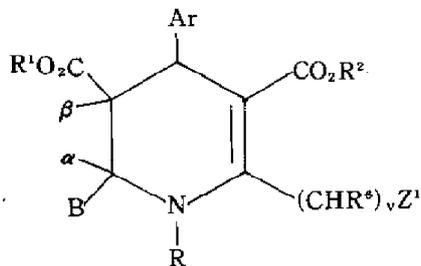
(V)

상기식에서, Ar, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 위에서 정의한 바와 같고; T<sup>1</sup> 및 T<sup>2</sup>중의 하나는 A이고, 다른 하나는 B이다.

상기 공정은 반응물을 불활성 용매, 바람직하게는 에탄올, 아세토니트릴, 이소프로판올, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 속에서, 예를 들어, 환류온도로 가열하여 수행할 수 있다.

상기 공정들에서, B가 전자구인성 그룹인 경우 α 및 β가 a) 결합을 형성하거나 b) α가 하이드록시이고 β가 수소인 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다. 탈수조건(예 : 높은 반응온도)을 동시에 이용하는 경우, 1,4-디하이드로피리딘 생성물이 용이하게 생성된다.

일반식(I)의 화합물은 일반식(VII)의 화합물과 일반식(VIII)의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.



(VII)

Z<sup>2</sup>(CHR<sup>7</sup>)<sub>w</sub>R<sup>3</sup>

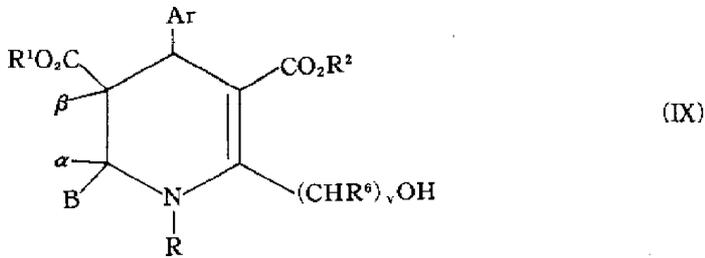
(VIII)

상기식에서, B는 플루오로알킬, CN, CHO, CH<sub>2</sub>OH, CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 임의 치환된 페닐이고; α, β, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 위에서 정의한 바와 같으며; Z<sup>1</sup>과 Z<sup>2</sup>중의 하나는 할로겐(B가 플루오로알킬일 경우, 불소가 아니다) 또는 설포닐옥시 그룹이고, Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>중의 다른 하나는, 필요에 따라, -YH 또는 Y (여기서, Y는 위에서 정의한 바와 같다)이며; v 및 w는 각각 0, 1 또는 2이고; 단, (i) v가 2이고 Z<sup>2</sup>가 YH 또는 Y<sup>-</sup>인 경우, Z<sup>1</sup>은 디알킬아미노(예 : -NMe<sub>2</sub>) 또는 4급 암모늄 그룹(예 : -NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>)일 수

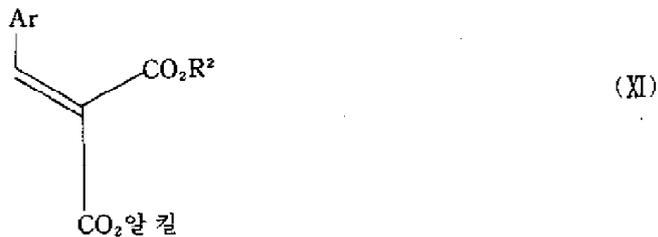
있다.

반응은 염기(예 :  $K_2CO_3$  또는 트리에틸아민 등의 3급 아민)의 존재하에 불활성 용매 속에서 수행할 수 있다. 필요한 출발물질의 음이온은 당해 기술분야에 알려진 통상적인 방법으로 생성시켜 반응시킬 수 있다. 설포닐옥시의 예는 알킬-, 아르알킬- 또는 아릴-설포닐옥시, 예를 들어, 토실옥시 또는 메실옥시이다.  $\alpha$ 가 아이고/이거나  $\beta$ 가  $-CH_2$  아인 경우, 하이드록시 그룹(들)은 반응전에, 예를 들어, 벤질 에테르로 보호되고, 반응후에 탈보호될 수 있다.

$Z^1$  이 위에서 정의한 바와 같이 할로겐 또는 설포닐 옥시인 일반식(VII)의 출발물질은, 아를 할로겐 또는 설포닐 옥시로 전환시키는 공지된 방법으로 상응하는 일반식(IX)의 화합물로부터 제조할 수 있다.

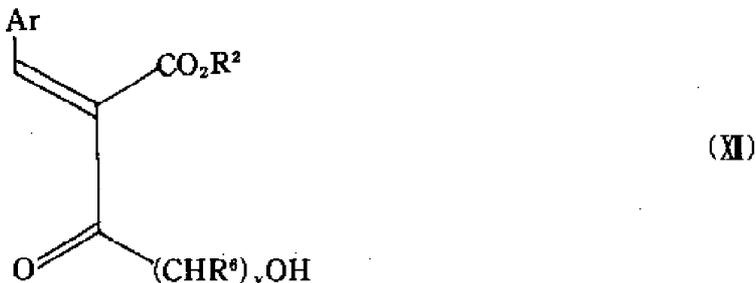


$v$ 가 0인 일반식(IX)의 화합물은 일반식(X)의 화합물을 일반식(XI)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

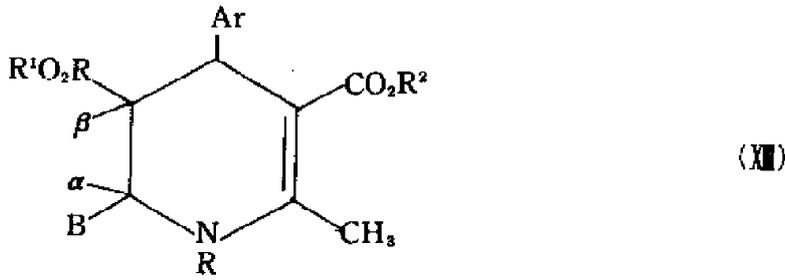


상기식에서,  $R, R^1, B, Ar$  및  $R^2$ 는 위에서 정의한 바와 같다.

$v$ 가 1 또는 2인 일반식(IX)의 화합물은  $v$ 가 1 또는 2이고  $Ar$  및  $R^2$ 가 위에서 정의한 바와 같은 일반식(XII)의 화합물을 위에서 정의한 바와 같은 일반식(X)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

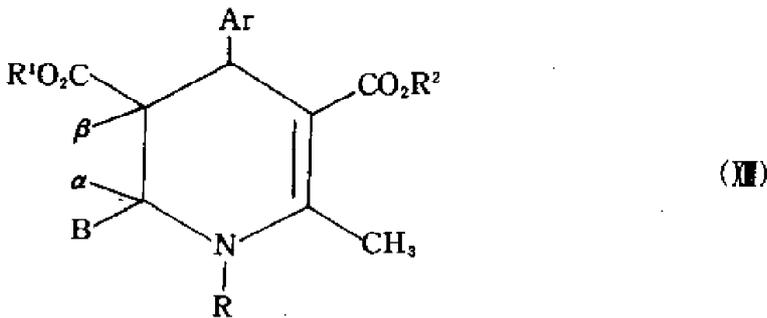


$v$ 가 1이고  $R^6$ 이 수소이며  $Z^1$ 이 염소 또는 브롬인 일반식(VII)의 화합물은 일반식(XIII)의 상응하는 화합물을, 예를 들어, 페닐 트리메틸암모늄 트리브로마이드로 할로겐화시켜 제조할 수 있다.



상기식에서, Ar, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, α 및 β는 위에서 정의한 바와 같다. 일반식(XII)의 화합물은 유럽 특허공보 제125803A호에 기술되어 있다.

v가 2이고 Z<sup>1</sup>이 -N(알킬)<sub>2</sub> 또는 4급 암모늄 그룹인 일반식(VII)의 화합물은 포름알데히드 및 2급 아민을 사용하여 일반식(XIII)의 화합물에 만니히 반응(Mannich reaction)을 수행하고, 경우에 따라, 생성물을 알킬할라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.



Z<sup>1</sup>이 Y<sup>-</sup>인 일반식(VII)의 화합물은 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, Z<sup>1</sup>이 -OH, -NHR<sup>8-</sup> 또는 -SH인 경우, 음이온은 강염기(예 : NaH 또는 BuLi 등의 알칼리 금속 수소화물)의 존재하에 생성시킬 수 있다. Y가 직접 결합인 경우, 예를 들어, 리튬 디이소프로필아민 또는 BuLi를 사용하여 상응하는 할로 화합물로부터 카보음이온을 제조할 수 있다.

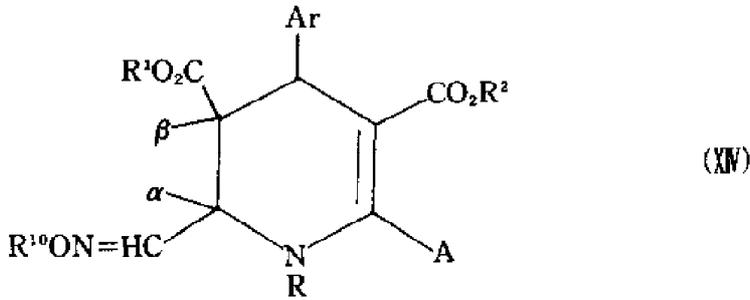
α 및 β가 결합을 형성하는 일반식(I)의 화합물은 α가 애이고 β가 수소이며 Ar, A, B, R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 위에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 탈수시켜 제조할 수 있다. 이러한 공정은 반응조건하에 불활성인 용매(예 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 중에서 탈수제(예 : (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O) 및 염기(예 : 피리딘)의 존재하에 수행할 수 있다. 또한, 탈수는 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드를 사용하여 수행할 수 있다. 후자의 시약을 사용하고 B가 CH<sub>2</sub>애 또는 CHO인 경우, 이러한 그룹은 반응동안 -CH<sub>2</sub>F 및 -CHF<sub>2</sub>로 각각 전환될 수 있다.

일반식(I) 화합물의 B가 -CHO인 경우, 알콜성 용매속에서, 예를 들어, 알칼리 금속 боро하이드라이드를 사용하여 선택적으로 환원시켜 B가 -CH<sub>2</sub>애인 일반식(I)의 화합물을 수득할 수 있다. 이러한 반응은 에탄올중 나트륨 боро하이드라이드를 사용하여 편리하게 수행할 수 있다.

B가 -CH<sub>2</sub>F 또는 -CHF<sub>2</sub> 이고 α 및 β가 결합을 형성하는 일반식(I)의 화합물은 B가 -CHO 또는 -CH<sub>2</sub>L (여기서, L은 애 또는 이탈 그룹이다)인 상응하는 일반식(I)의 화합물을 플루오르화제[예 : 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드와 같은 디알킬아미노설퍼 트리플루오라이드, 또는 (2-클로로-1,1,2-트리플루오로에틸)디에틸아민]와 반응시켜 제조할 수 있다. L의 예는 유기 설포닐옥시 그룹, 예를 들어, 알킬-, 아르알킬- 또는 아릴-설포닐옥시, 특히 -OSO<sub>2</sub> 저급 알킬 또는 -OSO<sub>2</sub> 아릴(여기서, 아릴은, 예를 들어, p-톨릴이다)이다. 반응은 메틸렌 디클로라이드 등의 불활성 용매속에서 가열하여 수행할 수 있다.

일반식(I)의 화합물중 B가 -CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub>인 경우, 이러한 그룹을 선택적으로 가수분해하여 B가 -CHO인 일반식(I)의 화합물을 수득할 수 있다. 가수분해는 가열하거나 가열하지 않으면서 수산화성 용매(예 : 아세톤)속에서 염산 등의 수성 산 조건하에 수행할 수 있다.

B가 CN인 일반식(I)의 화합물은 분자중의 다른 치환체에 영향을 미치지 않는 온화한 조건하에 탈수제(예 : 아세트산 무수물 또는 티오닐 클로라이드)를 사용하여 일반식(XIV)의 화합물로부터 R<sup>10</sup> 애를 제거하여 제조할 수 있다.



상기식에서, Ar, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, α 및 β는 위에서 정의한 바와 같고; OR<sup>10</sup>은 하이드록시 또는 이탈 그룹(예 : 2,4-디니트로페녹시 그룹)을 나타낸다.

일반식(XIV)의 화합물은 공지된 방법을 이용하여 상응하는 포르밀 화합물로부터 제조할 수 있다.

R이 수소가 아닌 일반식(1)의 화합물은 R이 수소인 일반식(1)의 화합물을 강염기(예 : 알칼리 금속 수소화물)의 존재하에 일반식 R-할로겐의 화합물(여기서, R은 위에서 정의한 바와 같으며, 수소가 아니다)로 알킬화하여 제조할 수 있다.

에스테르 작용 그룹(예 : 시아노에틸- 또는 3급-부틸-에스테르)을 갖는 일반식(1)의 화합물을, 경우에 따라, 선택적으로 가수분해하여 카복실 그룹을 갖는 일반식(1)의 화합물을 수득할 수 있다. 카복실 그룹을 에스테르화시킬 수도 있다.

상기한 반응 공정들에서, 반응성 치환체 그룹이 반응조건에 반응성인 경우, 이러한 그룹들을 보호하고, 반응 후에 탈보호할 수 있다.

일반식(1)의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하므로, 광학 이성체 및 이들의 혼합물이 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범주에 속한다. 반응공정에서 이러한 이성체의 혼합물이 생성되는 경우, 표준 분할 기술을 이용하여 특정 이성체를 분리할 수 있다.

상기한 공정에서, 목적하는 바에 따라 일반식(1)의 화합물을 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태로 분리할 수 있다. 이러한 염의 예에는 약제학적으로 허용되는 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 석신산, 말론산, 포름산, 말레산 또는 유기 설폰산(예 : 메탄설폰산 또는 p-톨릴 설폰산)과의 염이 포함된다.

산성 치환체가 존재하는 경우, 염기와 염, 예를 들어, 알칼리 금속(예 : 나트륨)과의 염 또는 암모늄염을 형성할 수 있다. 일반식(1) 화합물의 이러한 염도 본 발명의 범주에 속한다.

염기성 치환체가 존재하는 경우, 알킬화제, 예를 들어, 알킬 또는 아르알킬 할라이드로 4급화하여 4급 암모늄 염을 형성시킬 수 있다.

본원에 기술된 공정에 사용되는 출발물질은 공지된 화합물이거나 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

또한, 본 발명은 일반식(1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

약제학적 조성물에는, 당해 기술분야에 공지된 적절한 담체는 어느 것이나 사용할 수 있다. 이러한 조성물에 있어서, 담체는 고체, 액체 또는 고체와 액체의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 조성물에는 산제, 정제 및 캡셀제가 포함된다. 고체 담체는 향미제, 유허제, 용해제, 현탁화제, 결합제 또는 정제 붕해제로 작용하는 1종 이상의 물질일 수 있으며, 또한 캡슐화 물질일 수도 있다. 산제의 경우, 담체는 미분된 고체로서, 미분된 활성 성분과 혼합된 형태로 존재한다. 정제중 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 혼합되어 목적하는 형태와 크기로 압착된 형태이다. 산제 및 정제는 5 내지 99%, 바람직하게는 10 내지 80%의 활성 성분을 함유한다.

적절한 고체 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토오즈, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로오즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈, 저융점 왁스 및 코코아 버터이다. 용어 "조성물"이란 활성 성분(다른 담체의 존재 또는 부재하에) 담체에 의해 둘러싸인 캡슐을 수득하기 위해 담체로서의 캡슐화 물질에 의해 둘러싸여 있는 활성 성분의 제형을 포함한다. 카세도 유사하게 포함된다.

액체 형태 조성물에는 액체 용액제, 현탁제, 유제, 시럽 및 엘릭서가 포함된다.

활성 성분은 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 멸균수, 멸균 유기 용매 또는 이들의 혼합물에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 활성 성분은 적절한 유기 용매에 용해될 수 있으며, 예를 들어, 10 내지 75중량%의 글리콜을 함유하는 수성 프로필렌 글리콜이 일반적으로 적절하다. 기타 조성물은 미분된 활성 성분을 수성 전분 또는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈 용액, 또는 적절한 오일(예 : 아라키스오일)에 분산시켜 제조할 수 있다.

약제학적 조성물은 바람직하게는 단위 용량 형태로 존재하며, 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 용량 형태는 특정량의 조성물을 함유하는 포장된 조성물 형태, 예를 들어, 포장된 산제, 바이알 또는 앰플일 수 있다. 단위 용량 형태는 캡셀제, 카세 또는 정제 그 자체일 수 있거나 포장된 형태의 적절한 수의 상기 제형일 수 있다. 조성물의 단위 투여량중 활성 성분의 양은 특정한 요구조건 및 활성 성분의 활성에 따라 10 내지 500mg 이상, 예를 들어, 25 내지 250mg의 범위내에서 변화되거나 조절될 수 있다. 본 발명은 또한 담체가 없는 단위 용량 형태

의 화합물을 포함한다. 동물연구 결과를 기초로 하여, 사람을 치료하는데 필요한 일반식(1)의 화합물의 용량 범위는 화합물의 활성에 따라서 1일 약 5 내지 500mg이다.

다음의 실시예는 본 발명 및 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 설명하기 위한 것이다. 최종 생성물은 감광성이므로, 본 발명의 화합물의 합성도중 및 후에 가능한 한 빛은 차단되어야 한다.

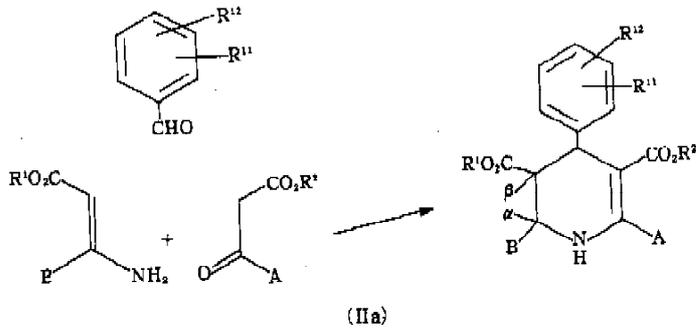
[실시예 1]

1,4-디하이드로-2-플루오로메틸-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 디에스테르.

에탄올 용매중의 메틸 3-아미노-4-플루오로-2-부테노에이트, 3-니트로벤즈알데히드 및 에틸 4-(이미다졸-1-일)아세토아세테이트의 혼합물을 수시간 동안 환류시켜 표제 화합물을 수득한다.

[실시예 2 내지 21]

하기 반응도식에 따라 실시예 1과 유사한 방법을 하기 일반식(IIa)의 화합물들을 제조한다 :



| 실시예 번호 | $\alpha/\beta$ | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Ar             | B                                   | A           |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------------|
| 2.     | 결합             | Me             | Et             | 2,3-디클로로페닐     | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 3.     | 결합             | Me             | Me             | "              | -CH <sub>2</sub> F                  | "           |
| 4.     | "              | Et             | Et             | 2-니트로페닐        | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 5.     | "              | Me             | Me             | "              | -CH <sub>2</sub> F                  | "           |
| 6.     | "              | Me             | Et             | 3-니트로페닐        | -CH <sub>2</sub> F                  | 피리드-3-일유시메틸 |
| 7.     | "              | Et             | Et             | "              | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 8.     | "              | Et             | Et             | 2-플루오로-5-니트로페닐 | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 9.     | "              | Me             | Me             | 2-트리플루오로메틸페닐   | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 10.    | "              | Et             | Et             | "              | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 11.    | OH/H           | Me             | Et             | 3-니트로페닐        | -CF <sub>3</sub>                    | 이미다졸-1-일메틸  |
| 12.    | 결합             | Me             | Et             | "              | -CHF <sub>2</sub>                   | 이미다졸-1-일메틸  |
| 13.    | "              | ipr            | Et             | "              | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 14.    | "              | Me             | Et             | 디플루오로메톡시페닐     | -CH <sub>2</sub> F                  | "           |
| 15.    | "              | Me             | Et             | 벤조푸라잔-4-일      | -CH <sub>2</sub> F                  | 이미다졸-1-일메틸  |
| 16.    | "              | Me             | Et             | 3-니트로페닐        | -CH <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> | 이미다졸-1-일메틸  |
| 17.    | "              | Me             | Et             | 3-니트로페닐        | -CH <sub>2</sub> (OEt) <sub>2</sub> | "           |
| 18.    | "              | Me             | Me             | 2,3-디클로로페닐     | "                                   | "           |
| 19.    | "              | Me             | Et             | 2-트리플루오로메틸     | "                                   | "           |
| 20.    | "              | Me             | Et             | 벤조푸라잔-4-일      | -CH <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> | "           |
| 21.    | "              | Me             | Et             | 2-디플루오로메톡시페닐   | "                                   | "           |

[실시예 22]

2-포르말-1,4-디하이드로-6-(이미다졸릴-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 에스테르

실시예 16의 화합물인 1,4-디하이드로-2-(이미다졸-1-일메틸)-6-디메톡시메틸-4-(3-니트로페닐)-피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 디에스테르를 실온에서 2M 염산으로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

유사한 방법으로, 실시예 17 내지 21의 화합물을 상응하는 포르말 유도체로 가수분해시킨다.

[실시예 23]

2-시아노-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 에스테르

a) 2-포르밀-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸에스테르를 에탄올 중의 0-(2,4-디니트로페닐)하이드록실아민과 혼합한 다음, 1방울의 진한 황산을 가하여 2-(2,4-디니트로페녹시이미노메틸)-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)-피리딘-3,5-디카복실산-3-에틸-5-에틸에스테르를 수득한다. 이러한 생성물을 환류시키면서 에탄올 용매 속에서 KOH로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

b) 실시예 22 및 24과 유사한 방법으로, 실시예 17 내지 21의 화합물을 이들의 상응하는 2-시아노 유도체로 전환시킨다.

[실시예 24]

1,4-디하이드로-2-하이드록시메틸-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 에스테르

실시예 22의 화합물을 에탄올 용매 속에서 NaBH<sub>4</sub>로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

실시예 22 및 24와 유사한 방법으로, 실시예 17 내지 21의 화합물을 이들의 상응하는 2-하이드록시 메틸 유도체로 전환시킨다.

[실시예 25]

2-트리플루오로메틸-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 에스테르

실시예 11의 화합물을 1 : 1(v/v) 피리딘/트리플루오로 아세트산 무수물로 탈수시켜 표제 화합물(융점 : 190 내지 190.5°C, 하이드로클로라이드)을 수득한다.

[실시예 26]

2-플루오로메틸-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-5-에틸-3-메틸 에스테르

a) 디클로로메탄(40ml)중의 2-(플루오로메틸)-1,4-디하이드로-6-메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-5-에틸-3-메틸 에스테르(유럽 특허공보 제0125803A호의 실시예 8에 따라 제조함) 3.62g, 10mmol)를 실온에서 5분에 걸쳐 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드(3.76g, 10mmol) 분획으로 처리한다. 1시간 후, 혼합물을 물(50ml, 이어서 2×25ml) 및 이어서 포화 염수(25ml)와 함께 진탕하고, NaSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 증발시켜 순수하지 않은 브로모 화합물인 2-브로모메틸-6-플루오로메틸-1,4-디하이드로-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-에틸-5-메틸 디에스테르(4,47g)를 황색발포체로서 수득한다.

b) 조약한 브로모 화합물(4,47g)을 THF에 용해시키고, THF중의 이미다졸(6.8g, 0.1mol, 10당량)의 용액(총 용적 40ml)에 붓는다. 용액을 실온에서 67시간 동안 유지시키고, 황색 오일로 농축시킨 다음, 수득된 오일을 2N 염산(60ml)으로 처리한다. 산과 잔류 불용성 고무 혼합물을 에테르(2×30ml)로 추출한 다음(추출물은 버린다), 다시 클로로포름(5×50ml)으로 추출한다. 클로로포름 추출물을 물(25ml) 및 포화 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음 증발시켜 발포체(3.917g)를 수득하고, 이를 프로판-2-올(40ml)로부터 결정화시켜 표제 화합물을 미세한 황색 결정(1.553g, 융점 : 199 내지 200°C, 분해)으로서 수득한다.

[실시예 27]

2-트리플루오로메틸-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산 디에틸 에스테르

THF(15ml)중의 1,4-디하이드로-2-메틸-4-(3-니트로 페닐)-6-트리플루오로메틸피리딘-3,5-디카복실산 디에틸 에스테르(유럽 특허공보 제125803A호의 실시예 82에 따라 제조함)(3.21g, 7.5mmol)의 용액을 실온에서 15분에 걸쳐 페닐 트리메틸암모늄 트리브로마이드(2.8g, 7.5mmol) 분획으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 1 1/2시간 동안 교반한 다음, THF(15ml)중의 이미다졸(5, 216g, 76.7mmol, 10.23당량)의 따뜻한 용액으로 여과한다. 생성된 고체를 THF(2×2.5ml)로 세척하고, 세척액을 여액에 가한 다음, 혼합물을 2 1/2시간에 걸쳐 냉각시킨다. TLC한 결과, 1시간 후에 완전한 전환된 것으로 나타났다.

용액을 오일로 농축시키고, 수득된 오일을 에테르(50ml)와 2N 염산(2×37.5ml, 이어서 15ml) 사이에 분배시킨다. 산 상(첫번째 추출시 산 상 하부에 분리되는 비중이 큰 오일도 포함)을 합하여 에테르(25ml)로 세척하고, 고체(A)를 결정화시킨 다음, 수득된 고체를 모아서 에테르(20ml)로 세척한다. 에테르 상은 버리고, 여과된 산 상은 클로로포름(3×25ml)으로 추출한다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켜 고체(B : 0.448)을 수득한다.

고체 A와 B를 합하여 에틸 아세테이트(80ml)에 용해시키고, 10% w/v 수성 탄산칼륨(2×25ml) 및 포화 염수(2×25ml)로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켜 표제 염기를 고무로서 수득하고, 이를 에테르로 연마하여 결정화시킨다(3.284g).

이러한 고체를 에틸 아세테이트(30ml)에 재용해시키고, 과량의 에테르성 염화수소로 처리한다. 고체가 서서히 결정화된다. 상층액을 경사시켜 따라내고, 고체를 에틸 아세테이트-메탄올로부터 재결정화시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드염(2.583g, 융점 : 190 내지 190.5°C)을 수득한다.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · HCl에 대한 원소분석(%) :

실측치 : C ; 49.8, H ; 4.4, N ; 10.8%

계산치 : C ; 49.8, H ; 4.2, N ; 10.55%

[실시예 28]

2-트리플루오로메틸-1,4-다하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산 디에틸 에스테르

에틸 2-(3-니트로벤질리덴)-4-트리플루오로아세트(2.5g, 0.01mmol), 에틸 4-(이미다졸-1-일)아세토아세테이트(3g, 50% 과량), 에탄올(20ml) 및 진한 0.880암모니아(1ml)의 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 5시간 동안 환류시킨다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 알루미늄(Act 1, 중성 120g)상에서 크로마토그래피하여 부산물을 제거하고 표제 화합물을 용출시킨다.

표제 화합물을 에테르성 HCl로 처리한 다음, 하이드로 클로라이드로 처리하고 메탄올-에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(용점 190 내지 190.5°C)을 수득한다.

[실시예 29]

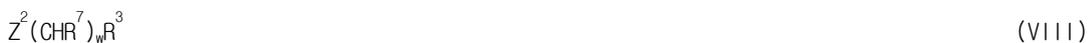
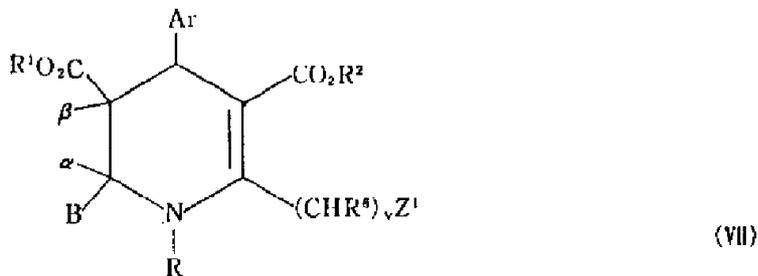
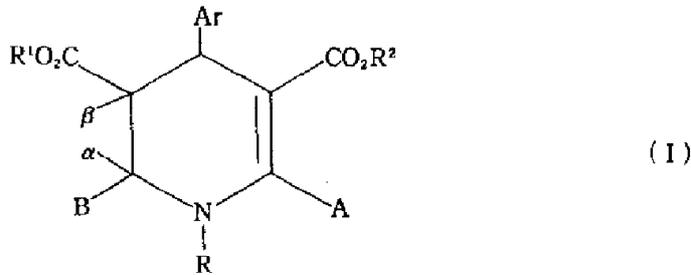
2-트리플루오로메틸-1,4-다하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산 에틸 에스테르

에틸 2-(3-니트로벤질리덴)-4-트리플루오로아세트(2.5g, 0.01mmol), 에탄올(20ml) 및 2-메톡시에틸-3-아미노-4-(이미다졸-1-일)크로토네이트(3g)의 혼합물을 환류온도에서 5시간 동안 가열하여 표제 화합물(용점 : 190 내지 190.5°C)을 수득한다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

일반식(VII)의 화합물을 일반식(VIII)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서,  $\alpha$ 와  $\beta$ 는 함께 결합을 형성하거나, B가 전자구인성 그룹인 경우,  $\alpha$ 는 하이드록시이고  $\beta$ 는 수소일 수 있고; Ar은 임의 치환된 아릴 라디칼이며; R은 수소, 또는 임의 치환된 알킬 또는 아르알킬 그룹이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일하거나 상이하며, 수소가거나 할로겐, 하이드록시, 카복시, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 아릴옥시, 알콕시카보닐, 아미노, 치환된 아미노 및 임의 치환된 아릴 중에서 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 임의 치환된 포화 또는 불포화, 환식 또는 비환식 지방족 탄화수소 잔기이며; A는 일반식  $-XR^3$ 의 그룹[여기서, X는 일반식  $-(CHR^6)_p-Y-(CHR^7)_q-$ 의 그룹(여기서, Y는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^8-$  또는 직접 결합이며, p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다)이고,  $R^3$ 은 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 기타 환 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의 치환된 질소 환 헤테로아릴 라디칼이다]이고; B는 할로알킬[단, 일반식(VII)의 화합물의 경우에는, 플루오로알킬이다], 임의 치환된 페닐,  $-CN$ ,  $-CHO$ ,  $-CH(O$  저급 알킬) $_2$  또는  $-CH_2$  OH이며;  $Z^1$ 과  $Z^2$  중의 하나는 할로겐(B가 플루오로알킬인 경우, 불소가 아니다) 또는 설포닐옥시 그룹이고,  $Z^1$  및  $Z^2$  중의 나머지 하나는, 필요에 따라,  $-YH$  또는  $Y^-$ (여기서, Y는 위에서 정의한 바와 같다)이며; v 및 w는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고 : 단, v가 2이고  $Z^2$ 가  $-YH$  또는  $Y^-$ 인 경우,  $Z^1$ 은 또한 디알킬 아미노 또는 4급 암모늄 그룹을 나타낼 수 있다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, R<sup>3</sup>이 이미다졸릴, 피리딜, 티아졸릴, 피롤릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 또는 이미다조피리딜인 방법.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서, X가 -NH-, -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, 또는 일반식 -CH<sub>2</sub>-Z-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Z-CH<sub>2</sub>-의 그룹(여기서, Z은 -S-, -NH- 또는 직접 결합이다)인 방법.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서, Ar이 2- 또는 3-니트로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 펜타플루오로메틸, 펜타플루오로페닐, 나프틸, 피리딜 또는 할로피리딜인 방법.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서, B가 -CN-, -CHO-, -CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>, 또는 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된 탄소수 1 내지 3의 저급 알킬 그룹인 방법.

**청구항 6**

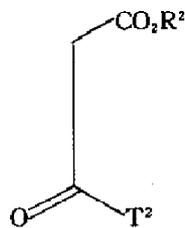
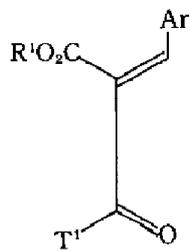
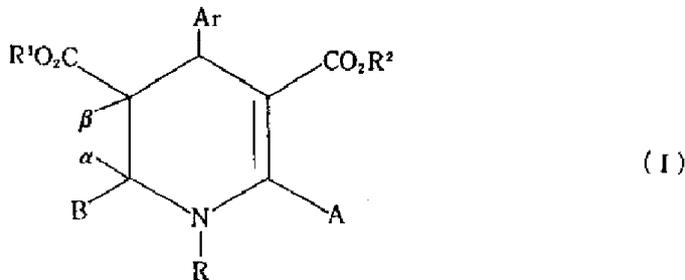
제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시프로필, 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 디메틸아미노에틸, 2-카복시에틸, 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐메틸, 피리딜메틸, 이미다졸릴메틸 또는 이미다졸릴에틸인 방법.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서, 제조된 화합물이 2-트리플루오로메틸-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산 디에틸 에스테르 또는 2-플루오로메틸-1,4-디하이드로-6-(이미다졸-1-일메틸)-4-(2-니트로페닐)피리딘-3,5-디카복실산-3-메틸-5-에틸 디에스테르, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법.

**청구항 8**

일반식(II)의 화합물, 일반식(III)의 화합물 및 일반식(IV)의 화합물을 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



(II)

(III)

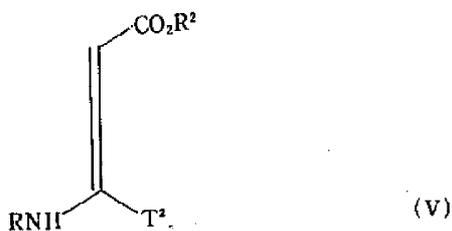
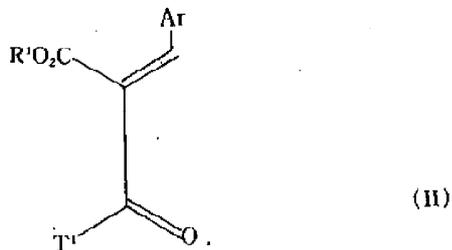
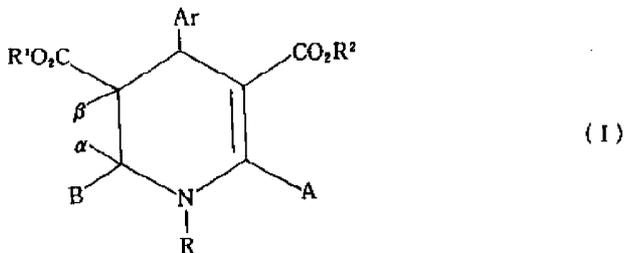
(IV)

상기식에서, α와 β는 함께 결합을 형성하거나, B가 전자구인성 그룹인 경우, α는 하이드록시이고 β는 수소일 수 있고; Ar은 임의 치환된 아릴 라디칼이며; R은 수소, 또는 임의 치환된 알킬 또는 아르알킬 그룹이고; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, 수소가거나 할로겐, 하이드록시, 카복시, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 아릴옥시, 알콕시 카보닐, 아미노, 치환된 아미노 및 임의 치환된 아릴 중에서 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 임의 치환된 포화 또는 불포화, 환식 또는 비환식 지방족 탄화수소 잔기이며; A는 일반식 -XR<sup>3</sup>의 그룹(여기서, X는 일반식 -(CHR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-Y-(CHR<sup>7</sup>)<sub>q</sub>-의 그룹(여기서, Y는

-O-, -S-, -NR<sup>8</sup> - 또는 직접 결합이며, p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다)이고, R<sup>3</sup>은 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 기타 환 헤테로원자를 임의로 함유하는, 임의 치환된 질소 환 헤테로아릴 라디칼이다]이고; B는 할로알킬, 임의 치환된 페닐, -CN, -CHO, -CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>OH이며; T<sup>1</sup> 및 T<sup>2</sup> 중의 하나는 A이고, 나머지 하나는 B이며, 이때, A는 위에서 정의한 바와 같고, B는 플루오로알킬, -CN, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub>이며, 단 Y가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>8</sup>-인 경우, p는 1 또는 2이다.

**청구항 9**

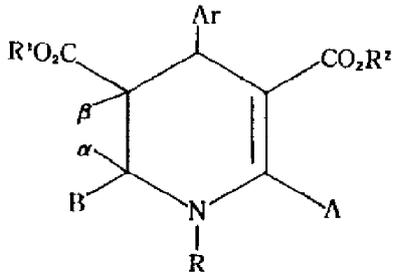
일반식(II)의 화합물을 일반식(V)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, α와 β는 함께 결합을 형성하거나, B가 전자구인성 그룹인 경우, α는 하이드록시이고 β는 수소일 수 있고; Ar은 임의 치환된 아릴 라디칼이며; R은 수소, 또는 임의 치환된 알킬 또는 아르알킬 그룹이고; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, 수소가거나 할로겐, 하이드록시, 카복시, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 아릴옥시, 알콕시 카보닐, 아미노, 치환된 아미노 및 임의 치환된 아릴 중에서 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 임의 치환된 포화 또는 불포화, 환식 또는 비환식 지방족 탄화수소 잔기이며; A는 일반식 -XR<sup>3</sup>의 그룹[여기서, X는 일반식 -(CHR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-Y-(CHR<sup>7</sup>)<sub>q</sub>-의 그룹(여기서, Y는 -O-, -S-, -NR<sup>8</sup> - 또는 직접 결합이며, p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다)이고, R<sup>3</sup>은 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 기타 환 헤테로원자를 임의로 함유하는, 임의 치환된 질소 환 헤테로아릴 라디칼이다]이고; B는 할로알킬, 임의 치환된 페닐, -CN, -CHO, -CH(O 저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>OH이며; T<sup>1</sup> 및 T<sup>2</sup> 중의 하나는 A이고, 나머지 하나는 B이며, 이때 A 및 B는 위에서 정의한 바와 같고, 단 Y가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>8</sup>인 경우, p는 1 또는 2이다.

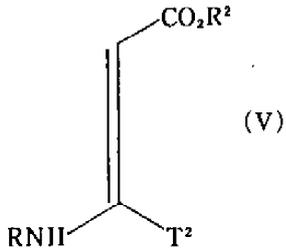
**청구항 10**

일반식(A)의 화합물을 일반식(V)의 화합물 및 일반식(VI)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.

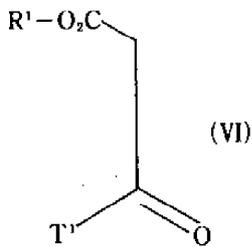


(I)

ArCHO  
(A)



(V)



(VI)

상기식에서,  $\alpha$ 와  $\beta$ 는 함께 결합을 형성하거나, B가 전자구인성 그룹인 경우,  $\alpha$ 는 하이드록시이고  $\beta$ 는 수소일 수 있고; Ar은 임의 치환된 아릴 라디칼이며; R은 수소, 또는 임의 치환된 알킬 또는 아르알킬 그룹이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일하거나 상이하며, 수소가거나 할로겐, 하이드록시, 카복시, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 아릴옥시, 알콕시 카보닐, 아미노, 치환된 아미노 및 임의 치환된 아릴 중에서 선택된 1개 이상의 그룹에 의해 임의 치환된 포화 또는 불포화, 환식 또는 비환식 지방족 탄화수소 잔기이며; A는 일반식  $-XR^3$ 의 그룹[여기서, X는 일반식  $-(CHR^6)_p-Y-(CHR^7)_q$ 의 그룹(여기서, Y는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^8-$  또는 직접 결합이며, p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다)이고,  $R^3$ 은 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 기타 환 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의 치환된 질소 환 헤테로아릴 라디칼이다]이고; B는 할로알킬, 임의 치환된 페닐,  $-CN$ ,  $-CHO$ ,  $-CH(O$  저급 알킬) $_2$  또는  $-CH_2OH$ 이며;  $T^1$  및  $T^2$ 중의 하나는 A이고, 나머지 하나는 B이며, 이때 A 및 B는 위에서 정의한 바와 같고, 단 Y가  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NR^8-$ 인 경우, p는 1 또는 2이다.