

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 405/04

(45) 공고일자 1991년11월08일  
(11) 공고번호 91-009269

(21) 출원번호	특1986-0008836	(65) 공개번호	특1987-0004022
(22) 출원일자	1986년10월22일	(43) 공개일자	1987년05월07일
(30) 우선권주장	22578 1985년10월22일 이탈리아(IT)		
(71) 출원인	레코르다티 에스.에이., 케미칼 엔드 파마슈티칼 컴파니 람베르토 안드레오띠 스위스연방공화국 치아쑈 코르소 에스.고타르도.54		
(72) 발명자	단테 나드리 이탈리아공화국 밀란 비아 티.굴리 47 아메데오 레오나르디 이탈리아공화국 밀란 비아 폴리제아노 16 렌조 페니니 이탈리아공화국 밀란 비아 리치아렐리 8 피에트로 카폴라니 이탈리아공화국 밀란 카살 푸스테를렌고 비알레 데이 카푸치니 27		
(74) 대리인	이준구, 백락신		

**심사관 : 김혜원 (책자공보 제2560호)**

**(54) 플라본 유도체의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

**명세서**

[발명의 명칭]

플라본 유도체의 제조방법

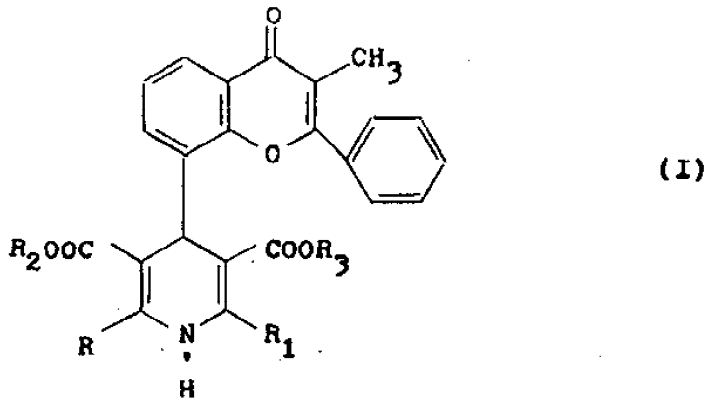
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 평활근 조직의 이완작용(특히 방광) 및 칼슘 길항작용이 있는 플라본 유도체의 제조방법 및 그를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

미합중국 특허 제2921070호에서, 3-메틸플라본-8-카르복시산의 어떤 에스테르가 탁월한 항 경련 활성을 갖는 것을 알 수 있다. 그리고, 많은 문헌으로부터 3,5 위치에 치환에스테르기를 갖는 1,4-디히드로피리딘 환이 칼슘 길항작용을 나타내는 특성이 있음은 잘 알려져 있다. 이제 상기 미합중국 특허 제2921070호에 서술된 활성분자의 3-메틸플라본 부분을 1,4-디히드로피리딘 환과 같은 물질과 결합하면, 칼슘 길항작용 및/또는 평활근 조직(특히 방광) 이완 활성을 갖는 신규 화합물이 얻어짐을 알았다.

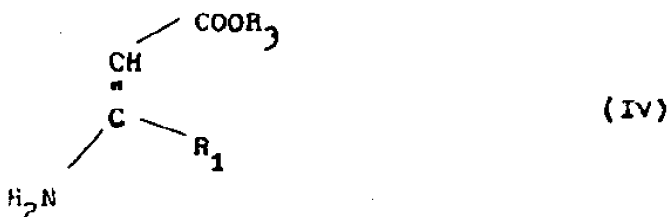
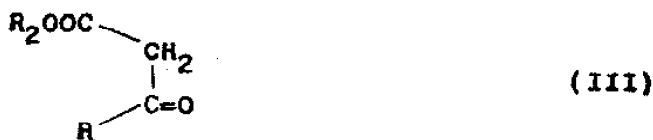
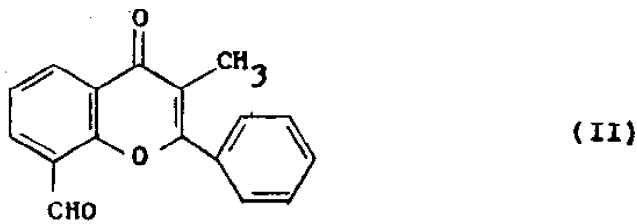
독일 특허 제3311005호에서 크로몬 또는 티오크로몬으로 치환된 1,4-디히드로피리딘 유도체 몇 가지가 서술되었으나, 이 특허의 모든 산물은 에스테르로서, 디히드로피리딘 환의 5 위치에 수소, 또는 니트로, 시아노, 할로겐, 알킬 플루오로 알킬 및 히드록시카르보닐기만을 갖는다. 그리고 그것들은 강심제, 심장 수축성의 개선, 항저장제, 혈당 저하, 점막의 종창감퇴 및 염과 액체 평형에 영향을 주기에 적합하다고 주장되었다.

본 발명의 목적은 하기 일반적으로 표시되는 신규화합물, 그의 광학이성질체 및 부분 입체 이성질체, 그리고 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법이다.

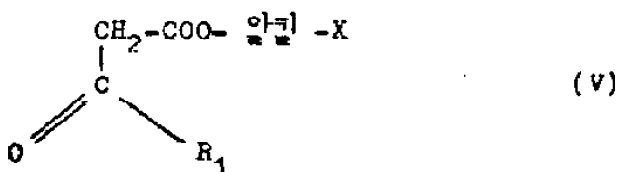


상기 식에서, R 및 R<sub>1</sub>은 서로 같거나 다를 수 있고 1 내지 4 탄소원자를 함유하는 알킬, 1~4 탄소원자를 함유한 히드록시알킬, 포르밀알킬 또는 시아노알킬이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 서로 같거나 다를 수 있고, 1 내지 6 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알킬, 2 내지 6 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 2 내지 6 탄소원자를 함유하는 알키닐, 5~7 탄소원자를 함유하는 시클로알킬, 아랄킬, 페닐, 시아노알킬, 할로알킬, 모노-또는 폴리-히드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 알킬술폰알킬, 아실옥시알킬, 아실알킬, 2~6 탄소원자의 직쇄 또는 측쇄 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-알킬, 상기 식에서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 같거나 다르고, 수소, 알킬, 시클로알킬, 아랄킬, 페닐, 3,3-디페닐프로필, 또는 대신에 질소원자와 함께, 이종원자인 O, N 또는 NR<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>는 알킬)기를 함유하는 포화 또는 불포화 4~7원환을 이룬다.

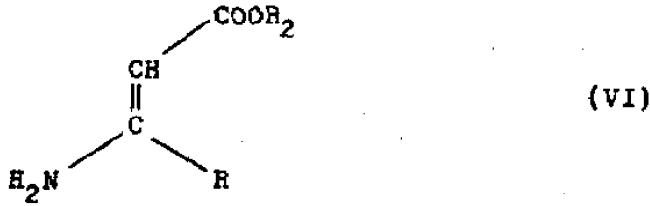
식(I)의 본 발명 화합물은 하기와 같이 얻을 수 있다 : a) 식(II)의 알데히드(앞으로 II로 나타낸다)를 식(III)의 케토에스테르 및 식(IV)의 엔아민과 반응시키고 ;



상기 식에서 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 상기 정의와 같고, R, R<sub>1</sub>은 공지방법으로 포르밀알콜, 히드록시알콜 또는 시아노알킬기로 전환될 수 있다. 다른 방법으로는 b) (II)를 식(V)의 화합물로 처리하고, 이렇게 얻은 아릴리덴 유도체를 식(VI)의 엔아민과 반응시키고 마지막에 선택적으로 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> NH식의 아민을 가한다.



상기 식에서 R<sub>1</sub>은 a)에서와 같고 W는 할로겐 원자이다.



상기 식에서 R, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 상기 정의와 같다. 그리고 또 다른 방법으로는 c) 알데히드(II)를 식(III)의 에스테르와 반응시키고 식(VII)의 엔아민, 수득한 아릴리덴 유도체를 가하고, 이렇게 얻은 1,4-디히드로피리딘 시아노에틸에스테르를 계속 가수분해하여 식(VIII)의 산을 얻고 식(VIII)을 공지방법에 따라 식 R<sub>3</sub> OH 또는 R<sub>3</sub> X(X는 할로겐 원자이고 R<sub>3</sub>는 상기 정의와 같다)유도체를 에스테르화한다.

반응 경로 a)는 통상적으로 저급알코올 내에서, 사용한 알코올의 환류온도로 2~5시간 동안 수행한다. 바람직한 알코올은 에탄올이다. 냉각 및 정치 후에, 침전산물을 통상의 방법으로 분리하고 선택적으로 재결정하여 정제할 수 있다.

반응경로 b)의 (II)와 (V)의 반응은 통상적으로 염소화탄화수소, 바람직하게는 클로로포름에서 수행되고, (VI)의 가입은 저급알콜, 바람직하게는 이소프로판올에서 수행한다. 식 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub> NH의 아민과의 선택적 반응은 디에틸포름아미드내에서, 교반하며, 약 100°C의 온도로 수행한다.

반응경로 c)는 제 1단계는 클로로포름에서, 계속되는 엔아민(VII)의 부가반응은 알콜(이소프로판올)에서, 그리고 시아노에틸에스테르의 가수분해는 디메톡시에탄에서 마지막으로 산의 에스테르화는 디에틸포름아미드에서 수행한다.

R 및 R<sub>1</sub>을 포르밀알킬기로 전환시키는 반응은 식(VII) 또는 (III)의 화합물(R 또는 R<sub>1</sub>은 이중 디알콕시알킬이다)을 고리화 하고, R 또는 R<sub>1</sub>에 상기한 디메톡시알킬기를 갖는 식(1)의 1,4-디히드로피리딘 환을 아세톤에서 염산으로 가수분해하여 수행된다.

포르밀알킬기는 에탄올에서 소디움보로히드를 사용하여 해당하는 히드록시알킬기로 환원되거나 또는 히드록실아민 및 아세틱안히드리드로 해당하는 시아노알킬기로 전환될 수 있다.

식(1)의 제조방법에 대한 자세한 사항은 실시예로부터 알 수 있다. 식(III)~식(VIII)의 모든 중간물질은 공지되거나 또는 하기 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명의 염은 위에 서술된 바와 같이 적절한 용매에 녹인 유리염기에 산을 가하는 것과 같은 통상의 방법에 따라 염기성 에스테르로부터 제조할 수 있다. 적절한 산은 할로겐화수소, 인산, 질산, 알킬술폰산, 아릴술폰산, 일관능 및 2관능 카르복시산, 히드록시카르복시산 및 1,5-나프탈렌 디술폰산을 포함하고, 분리 및 정제는 통상적인 방법으로 수행될 수 있다.

식(1)의 신규화합물은 탁월한 칼슘 길항작용 및/또는 평활근 조직(특히 방광) 이완활성을 갖고 특히 그것은 낮은 독성의 특징을 갖는다.

그러므로, 식(1)의 화합물을 보통의 담체 및 희석제와 함께 활성성분으로 함유하는 약학적 조성물도 설명할 수 있다. 그러한 제제는 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 시럽제, 유제, 분산제 및 용액으로 제조될 수 있고 활성 성분을 용매 및/또는 담체와 혼합하고, 선택적으로 유효제 및/또는 분산제를 가하고, 물이 희석액으로 사용되면 유기용매가 보조제로 사용될 수 있는 통상의 방법으로 제조한다. 투여는 통상의 방법으로, 바람직하게는 경구적 또는 비경구적으로 투여한다. 경구투여할 경우에는, 이 목적에 적절한 약학적 형태는 전분, 젤라틴 등과 같은 여러 가지 보조물질 및 보조제도 포함된다. 액제인 경우에는, 상용성 착색제 또는 맛 조절물질을 가입할 수 있다. 비 경구투여의 경우에는, 활성 성분의 용액에 공지기술 분야에 잘 알려진 통상의 액체 부형제를 가한다.

신규화합물은 <sup>3</sup>H-니트렌디핀의 수용기 결합을 방해하여, 칼슘 길항활성을 보여준다. 그것들은 방광의 용량을 늘리고 배뇨압력 및 배뇨근의 수축성을 매우 낮은 독성을 갖고 줄여준다. 쥐에서 수행된 시험에서, 방광 평활근 조직을 이완시키기 위해서는 일반적으로 이 화합물을 경구로 투여하는 것이 적절함이 증명되었다.

신규화합물의 LD<sub>50</sub>은 새앙쥐에서 시.에스.웨일(C. S. Weil, Biometrics.8.249.1952)의 방법을 따라, i.p. 및 p.o.를 결정하였다. 예로서 얻어진 몇 가지 결과를 표 1에 보고한다.

[표 1]

LD<sub>50</sub> mg/kg(새앙쥐)

활성 성분	i.p.	p.o.
i	889	3000
iii	1000	3000
iv	222	3000
v	959	3000
vi	1000	3000
viii	1000	3000
xii	597	3000

칼슘 길항작용 결합부에서의 활성은 "생체내"에서 볼게르 등의 방법(Bolger et al. J. Pharm. Exp. Ther., 225, 291, 1983)을 따라 <sup>3</sup>H-니트렌디핀을 치환하여 검출한다.

결합도 분석을 위해, 쥐의 뇌막을 사용하여, 반응 혼합물(2ml)을 60분 동안 25°C에서 <sup>3</sup>H-니트렌디핀 (0.45nM 및 여러 농도의 시험할 화합물과 함께 반응시켰다. IC<sub>50</sub>의 값은 <sup>3</sup>H-니트렌디핀이 길항제 화합물의 존재 하에서 그의 결합부에 대한 결합도에서 유추한 곡선으로부터 결정하였고 비선형 방법으로 계산하였다.

예로서, 얻어진 몇 가지 결과를 표에 보고한다.

[표 2]

칼슘 길항 결합부의 활성(쥐)

활성 성분	IC <sub>50</sub> (nM)
i	$5.55 \times 10^{-8}$
iii	$8.81 \times 10^{-8}$
iv	$3.03 \times 10^{-7}$
v	$8.36 \times 10^{-8}$
vi	$1.30 \times 10^{-7}$
viii	$3.06 \times 10^{-8}$
x	$1.35 \times 10^{-8}$
xi	$5.45 \times 10^{-8}$
xii	$3.19 \times 10^{-8}$
xiv	$1.46 \times 10^{-8}$
xvi	$3.96 \times 10^{-8}$
xviii	$1.66 \times 10^{-8}$
xx	$4.91 \times 10^{-8}$

위에 표에서 IC<sub>50</sub>은 <sup>3</sup>H-니트렌디핀의 특이결합도를 최고치의 50%로 줄이는 화합물의 농도이다.

요약학계수(the urodynamic parameters)의 활성은 방광계 기록으로 검출하였고, 피에트라(pietra et al. IRCS Medicinal Science. 출판중, 1986)의 방법, 스조그렌(Sjogren, Acta Pharmacol. Toxicol., 39, 177, 1976)의 것과 유사한 방법에 따라 살아있는 쥐에서 실시하였다. 방광에 0.15ml/분의 일정한 속도로 식염수(37°C)를 연속적으로 주입하는 동안 방광 내의 압력을 기록하였다. 방광부피용량(BVC), 및 배뇨압력(MP)은 화합물을 경구로 투여하기 전 및 후에 기록하였다 ; 화합물 투여 60분 후에 환류를 시작하였다. 예로서, 얻은 결과 몇 가지를 표 3에 보고한다.

[표 3]

방광계 기록(궤)

활 성 화 합 물	용량(mg/kg p.o.)	%변화 BVC	%변화 MP
i	10	+18	-14
	30	+21	-19
iii	30	+15	- 1
v	10	+19	-16
	30	+22	-23
vi	30	+31	- 1

위의 표에서 BVC는 방광의 부피용량이고 MP는 배뇨압력이다.

하기 실시예로 본 발명을 설명하나, 그것으로 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

## [실시예 1]

## 3-메틸-8-프로밀플라본(II)의 제조

59.74g의 3-메틸-8-클로로카르보닐플라본(3-메틸플라본-8-카르복실산 및 염화티오닐로부터 수득됨, 백색 결정체, 융점 156~156.5°C), 200ml의 크실렌, 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> 6g 및 0.4ml의 퀴놀린-S의 혼합물을 수소 기류하에서 교반하며 85~90°C에서 6~7시간 동안 가열한다. 반응의 말기에 혼합물을 냉각시키고, 클로로포름(20ml)으로 희석한 후, 여과하고, 용매를 진공 중에서 증발시킨 다음, 잔류물에 20% 아황산 수소나트륨(W/V) 260ml 및 물 600ml를 부가한다. 수득된 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고, 이어서 뜨거운 상태에서 여과한다. 냉각된 여과액을 에틸에테르로 수회(4×200ml) 추출하고, 진한 염화수소를 첨가한 다음 95~100°C로 2시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 생성된 고체를 여과하여 물로 세정한다. 결과로서, 생성물(II)이 이론치(41.46g)의 78%에 달하는 총 수율로 수득되며, 상기 생성물은 그대로 뒤이은 합성단계에서 사용할 수 있다. 메틸테르부틸에테르로 재결정한 후의 융점은 124~126°C이다.

## 방법 a)

## 디메틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(i)

7.94g의 3-메틸-8-프로밀플라본(상술한 방법으로 수득됨), 4.1g의 메틸 아세트아세테이트, 4.14g의 메틸 3-아미노크로토네이트 및 22.5ml의 에탄올의 혼합물을 어두운 곳에서 교반하에 4시간 동안 환류 가열한다. 실온에서 냉각시킨 후, 혼합물을 5°C로 밤새 유지시키고, 이어서 생성된 불용물질을 여과하여 빙-냉 에탄올로 세정(3×5ml)한 다음, 먼저 에탄올로 및 이어서 메탄올로 결정화시켜 일정한 융점(245~249°C)을 갖도록 한다. 결정화액을 농축시킴으로써 또 다시 생성물 5.33g이 수득되며, 이를 미리 수득한 4.05g과 혼합함으로써 표제 화합물의 총 수득량은 9.38g으로 증가한다.

## 비스 2,N-피페리디노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(ii)

메틸 아세트아세테이트 및 메틸 3-아미노크로토네이트 대신에 통상적인 방법으로 제조되는 2,N-피페리디노에틸 아세트 아세테이트 및 2,N-피페리디노에틸 3-아미노크로토네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상술한 바대로 반응을 수행함으로써, 아세토니트릴/에틸 아세테이트로 재결정한 후의 융점 210~216°C를 갖는 표제 화합물이 제조된다.

## [실시예 2]

## [방법]

## [단계 1]

## 베타-클로로에틸 2-(3-메틸플라본-8-메틸리덴)아세트아세테이트의 제조

52.8g의 (II), 32.84g의 베타-클로로에틸아세트 아세테이트 및 400ml의 톨루엔의 혼합물을 0°/+5°C에서 기체 염산을 이용하여 포화시킨다. 혼합물을 실온에서 24~48시간 동안 방치한 다음, 질소기포를 이용하여 산을 제거하고, 이어서 용매를 증발시킨다. 잔류물을 먼저 뜨거운 에틸 에테르(2×100ml)로 및 이어서 냉 에틸에테르(1×100ml)로 세정함으로써 표제 화합물 70g이 130~131°C에서 용해되는 단일 입체이성질체로 수득된다.

## [단계 2]

## 이소프로필 베타-클로로에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(iii)

상술한 1단계에서 수득한 아세트아세테이트 51.35g 및 94ml의 이소프로판올 내에 용해시킨 이소프로필 3-아미노크로토네이트(7.15ml)의 혼합물을 빛을 차단한 상태에서 교반하며 80°C로 2시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 생성된 고체 침전물을 여과 분리하여 이소프로판올로 세정(3×30ml)함으로써 표제 화합물 53g이 수득되며, 상기 생성물은 그대로 뒤이은 반응들에 사용된다. 일부를 시료로 취하여 아세톤으로 결정화시켜 원소분석한다. 융점 235~237°C

## [단계 3]

이소프로필 2,N-피페리디노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(iv)

상술한 단계 2에서 수득된 화합물 및 20ml의 무수 디메틸포름아미드내에 용해시킨 피페리딘(2.13g)의 혼합물을 질소대기하의 어두운 곳에서 교반하며 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 이어서 100ml의 빙-냉수에 붓는다. 생성된 고체 침전물을 여과하여 물로 세정하고, 건조시킨 후 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 : 에틸아세테이트-메탄올 9:1)한다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물로서 표제 화합물이 수득된다. 에틸아세테이트로 재결정한 후의 수득량은 2.92g이며 융점은 205~206℃이다.

실시에 2의 단계 3에 기술한 바대로 반응을 수행하되, 피페리딘 대신에 N-메틸벤질아민을 사용함으로써 이소프로필 2-(N-벤질-N-메틸아미노)에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(v)가 수득된다. 융점 : 170~172℃(에탄올)

동일한 방법으로 수행하되, 피페리딘 대신에 N-메틸 3,3-디페닐프로필아민을 사용함으로써, 이소프로필 2-(N-(3,3-디페닐프로필)-N-메틸아미노)에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(vi)가 수득된다. 융점 151~153℃(에탄올)

## [실시예 3]

방법 c)

## [단계 1]

메틸 2-(3-메틸플라본-8-메틸리덴)아세트아세테이트의 제조

베타-클로로에틸 2-(3-메틸플라본-8-메틸리덴)아세트아세테이트의 제법인 실시예 2의 단계 1에 기술한 방법을 이용하되, 출발물질로서 39.6g의(11) 및 150ml의 클로로포름 내에 용해시킨 메틸아세트아세테이트(17.4g)를 함유하는 용액을 사용함으로써 표제화합물 38.55g이 수득된다.

## [단계 2]

메틸 2-시아노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(vii)

실시에 2의 단계 2에 기술한 방법을 수행하되, 상술한 단계 1에서 수득된 아세트아세테이트 36.2g 및 60ml의 이소프로판올 내에 용해시킨 2-시아노에틸 3-아미노크로토네이트(15.42g)의 혼합물을 사용함으로써 표제 화합물 42g이 수득되며, 상기 생성물은 다른 정제공정을 거치지 않은 채로 뒤이은 반응에서 사용된다.

일부를 시료로 취하여 메틸렌클로라이드/에틸 에테르로 결정화시켜 원소분석한다. 융점 190~192℃

## [단계 3]

2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실산 메틸에스테르 히드레이트의 제조

2500ml의 디메톡시메탄에 용해시킨 25g의 2-시아노에틸 유도체의 용액을 암소에서 교반하여 20~25℃로 유지하고 거기에 150ml의 물과 100ml의 1N 수산화나트륨을 차례로 적가한다. 혼합물을 동일 온도에서 약 2시간 동안 보관하고, 클로로포름(2×6.5ml)과 에틸 에테르(1×6.5ml)로 차례로 추출한다. 수성상에 열음을 가하고, 염산을 이용하여 pH2~3으로 산성화하고, 형성된 침전물을 여과하고, 세척하고, 건조시키고 메탄올로부터 결정화함으로써 11.67g의 표제 화합물을 수득한다. 융점 : 159~160℃

## [단계 4]

메틸에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(viii)

질소대기의 암소에서 교반하에 보존한 상기한 9.26g의 산, 4.6g의 디시클로헥실카르보디이미드, 0.24g의 4-N,N-디메틸아미노피리딘 및 40ml의 무수 디메틸포름아미드에 용해시킨 9.2ml의 에탄올의 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열한다. 반응 종결시에 냉각하고, 혼합물을 여과하고 여액을 200ml의 빙냉수에 쏟아 붓는다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고 물로 세척하고, 건조시키고 에탄올로부터 재결정함으로써 6.4g의 표제화합물을 수득한다. 융점 : 226~228℃

상기 단계 4와 동일하게 실시하되, 단계 3에서 설명한 0.92g의 산을 출발물질로 하고 디시클로헥실카르보디이미드 및 N,N-디메틸아미노피리딘 대신에 각각 0.3g의 브로모에탄올 및 0.276g의 무수 탄산칼륨을 이용함으로써 0.33g의 메틸 2-히드록시에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(iv)를 수득한다. 융점 : 201~203℃

브로모에탄올 대신에 적절한 할로겐-유도체를 이용한 동일한 방법으로 하기 화합물을 제조한다 :

메틸 이소프로필 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(x) (융점 : 209~211℃).

메틸 n-부틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xi) (융점 : 196~198℃).

메틸프로파르길 2,6-메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xii) (융점 : 213~216℃).

메틸알릴 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xiii) (용점 : 219~221°C).

메틸알파-메틸알릴 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xiv) (용점 : 187~192°C).

메틸벤질 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xv) (용점 : 204~207°C).

메틸 2-옥소프로필 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xvi) (용점 : 182~183°C).

메틸 2,3-디히드록시프로필, 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xvii) (용점 : 168~170°C).

메틸 2-에톡시에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xviii) (용점 : 188~191°C).

메틸 2-에틸티오에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xix) (용점 : 165~167°C).

메틸 2-아세톡시에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xx) (용점 : 183~186°C).

메틸 2-페닐에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxi) (용점 : 196~199°C).

메틸 2-(N,N-디메틸아미노)에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxii) (용점 : 208~210°C).

#### [실시예 4]

메틸 2-아미노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxiii)

24mℓ의 무수 메틸렌 클로라이드 및 6mℓ의 무수 디메틸포름아미드에 현탁시킨 실시예 3, 단계 3의 산 5.34g의 현탁액을 질소 대기하에 -5~0°C에서 교반하고, 1.64g의 티오닐 클로라이드를 5분에 걸쳐 적 가하고 30분 후에 0~5°C에서 1.35g의 2-아미노에탄올 히드로클로라이드를 가한다. 20~25°C에서 3시간 동안 방치한 후, 혼합물을 빙냉 배드에서 다시 냉각시키고 50mℓ의 10% 탄산나트륨을 적가한다. 유기상을 분리하고 물(1×30mℓ), 25% 아세트산(v/v) 및 물(2×60mℓ)을 이용하여 차례로 세척한다. 산성의 상과 수성상을 합하고, 에틸 에테르(2×60mℓ)로 세척하고 진한 수산화나트륨으로 알칼리화한다. 방치 후에, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시키고 실리카겔 크로마토그래피[용리액 : 에틸 아세테이트/메탄올/메탄올성 암모니아(약 7.5N)-92 : 8 : 4]하여 정제한다. 메틸렌 클로라이드/에틸 에테르로부터 결정화하여 3.81g의 표제화합물을 수득한다. 용점 188~192°C

2-아미노에탄올 대신에 적절한 알코올을 이용하여 상기와 동일하게 실시함으로써 하기 화합물을 수득한다 : 메틸 2-(N-메틸-N-페닐아미노)에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxiv)(용점 177~182°C).

메틸 2-(N-메틸-N-시클로헥실아미노)에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxv)(용점 153~155°C).

메틸 2,N-모르폴리노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxvi)(용점 215~217°C).

메틸 2,N-이미다졸릴에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxvii)(용점 198~200°C).

메틸 2,N-피페리디노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxviii)(용점 189~193°C).

메틸 2,N-피페리디노-1,1-디메틸에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxix)(용점 212~214°C).

메틸 2,N-메틸아미노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxx)(용점 180~182°C).

메틸 2,N-(N'-메틸)피페라지노에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxxi)(용점 181~185°C).

메틸 t-부틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxxii) (용점 222~225°C).

메틸 시클로헥실 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxxiii)(용점 137~139°C).

메틸 페닐 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxxiv)(용점 211~213°C).

메틸 2-에틸술포닐에틸 2,6-디메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트(xxxv)(용점 195~200°C).

## [실시예 5]

## [단계 1]

메틸 4,4-디메톡시-2-(3-메틸플라본-8-메틸리덴)아세테이트의 제조

2.64g(11), 2.1g의 메틸 4,4-디메톡시아세트 아세테이트, 0.034ml의 아세트산, 0.038ml의 피페리딘 및 8ml의 벤젠으로 구성되는 혼합물을 12시간 동안 교반하면서 환류시켜 아조트로프 혼합물을 증류시킨다. 냉각 후, 용액을 먼저 5% 탄산수소나트륨으로 세척한 후, 계속해서 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 탈수시킨다.

용매를 증발시킨 후, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트를 4 : 1의 비로 실리카겔 크로마토그래피 한 후, 계속해서 3 : 2의 비로 실리카겔 크로마토그래피하여 정제시킨다. 순수한 생성물을 함유하는 부분을 수거하여, 용매를 증발시켜 정제할 필요 없이 계속해서 사용할 수 있는 표제화합물을 얻는다.

석유 에테르를 첨가하면서 에틸 아세테이트로 정제한 결정의 용점은 124~126°C이다.

## [단계 2]

디메틸 2-디메톡시메틸-6-메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트 (xxxvi).

상기 단계에서 기술한 1.1g의 아세트아세테이트, 0.34g의 메틸 3-아미노크로토네이트 및 1.5ml의 N, N-디메틸포름아미드를 암실의 질소압하에서 유지하면서 5시간 동안 교반하면서 80°C로 가열한 후, 7시간 동안 100~105°C로 더 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 약 15ml의 물로 희석시킨 후, 에틸 에테르로 추출한다.

유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 탈수시키고, 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 에테르로 실리카 겔 크로마토그래피하여 정제시킨다. 순수한 생성물을 함유하는 부분을 수거하고, 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 석유 에테르를 첨가하면서 에틸 아세테이트로 결정화시켜 용점이 166~168°C인 표제 화합물 0.32g을 얻는다.

## [단계 3]

디메틸 2-포르밀-6-메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트 (xxxvii).

88ml의 아세톤과 10ml의 6N 염산에 상기 단계 2에서 얻은 10.15g의 디메톡시메틸 유도체를 용해시킨 용액을 암실의 질소압하에서 18~22°C로 5시간 교반한다.

120ml의 물로 희석시킨 후, 5.04g의 탄산수소나트륨을 소량씩 가한 다음, 대부분의 아세톤을 증발시키고, 여과하여 얻은 고체를 메틸렌 클로라이드/에틸 에테르(9:1)로 실리카겔 크로마토그래피하여 정제시킨다. 순수한 생성물을 함유하는 부분을 수거하여 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 아세토니트릴로 결정화하여 용점이 216°C인 표제화합물 4.6g을 얻는다.

## [실시예 6]

디메틸 2-히드록시메틸-6-메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트 (xxxviii).

전기 실시예의 단계 3에서 제조한 3.3g의 2-포르밀 유도체, 52ml의 에탄올, 18ml의 메틸렌 클로라이드로 구성되는 혼합물을 암실의 질소압하에서 0°C로 교반하면서 0.28g의 소듐 보로하이드라이드를 소량씩 가한다. 이 조건하에서 용액을 2시간 동안 유지한 후, 50% 아세트산으로 산성화하고, 감압하에서 대부분의 용매를 증발시키고, 잔류물에 먼저 70ml의 물을 첨가하고, 알칼리성이 될 때까지 5% 탄산수소 나트륨을 가한다.

이와 같이 형성된 고체를 여과하고, 아세토니트릴로 결정하여 용점이 231~233°C인 표제화합물 1.7g을 얻는다.

## [실시예 7]

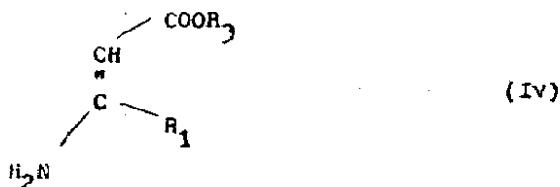
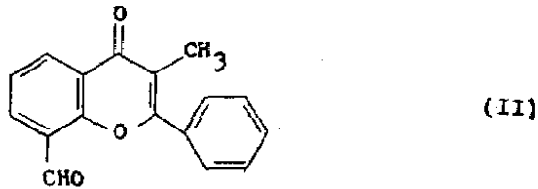
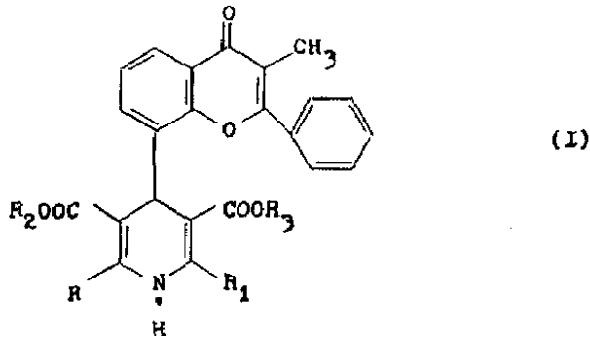
디메틸 2-시아노-6-메틸-4-(3-메틸플라본-8-일)-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트 (xxxix).

전기 실시예에서 제조한 0.95g의 2-포르밀 유도체, 0.17g의 히드록실아민 히드로클로라이드, 0.245g의 무수 아세트산 나트륨 및 3.7ml의 아세트산으로 구성되는 혼합물을 암실의 질소압하에서 18~22°C로 4시간 동안 교반한다. 0.75g의 아세트산 무수물의 첨가 종료시에, 혼합물을 18~22°C로 1시간 동안 유지한 후, 95~100°C에서 4시간 동안 가열한다. 냉각 후, 감압하에서 대부분의 아세트산을 증발시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 5% 탄산수소 나트륨으로 중화시킨 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 증발시켜 얻은 조생성물을 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트(9:1)로 실리카겔 크로마토그래피하여 정제시킨다. 순수한 생성물을 함유하는 부분을 수거하여, 용매를 증발시켜 얻은 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드/물로 결정화하여 용점이 250°C 이상인 표제 화합물 0.3g을 얻는다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

하기식(II)의 알데히드를 하기식(III)의 케토에스테르 및 하기식(IV)의 엔아민과 반응시킴을 특징으로 하는 하기식(I)의 화합물의 제조방법.





상기 식에서, R 및 R<sub>1</sub>은 서로 같거나 다를 수 있고 1 내지 4 탄소원자를 갖는 알킬, 1-4 탄소원자를 갖는 히드록시알킬, 포르밀알킬 또는 시아노알킬이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동일하거나 다를 수 있고, 1 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 알킬닐, 5 내지 7 탄소원자를 갖는 시클로알킬, 아르알킬, 페닐, 시아노알킬, 할로알킬, 모노-또는 폴리-히드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 알킬술포닐알킬, 아실옥시알킬, 아실알킬, 2-6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-알킬이고, 상기에서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 동일하거나 다를 수 있고, 수소, 알킬, 시클로알킬, 아르알킬, 페닐, 3,3-디페닐프로필이거나, 또는 질소원자와 함께, O,N 또는 NR<sub>6</sub>기(여기서, R<sub>6</sub>는 알킬이다)같은 다른 이종원자를 함유하는 포화 또는 불포화 4-7원환을 형성하며, R과 R<sub>1</sub>은 공지된 방법에 의해 포르밀알킬, 히드록시알킬 또는 시아노알킬로 전환될 수 있다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 반응을 저급 알코올 내에서 2~5시간 동안 사용한 알코올의 환류온도로 수행함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>이 이중 디알콕시알킬인 식(III)의 화합물을 고리화하고, 이어서 R<sub>1</sub>이 상기 정의된 디알콕시 알킬기를 갖는 수득한 1,4-디히드로피리딘환을 아세트산 내에서 염산으로 가수분해하여 R을 포르밀 알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 상응하는 포르밀알킬기를 알코올 내에서 소듐 보로하이드리드를 사용하여 환원시켜 R을 히드록시알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, 상응하는 포르밀알킬기를 히드록실아민 및 아세트산 무수물과 반응시켜 R을 시아노알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 6

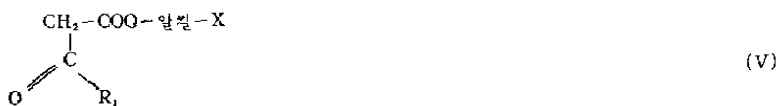
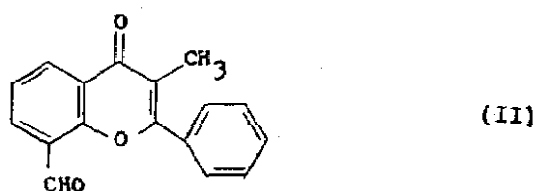
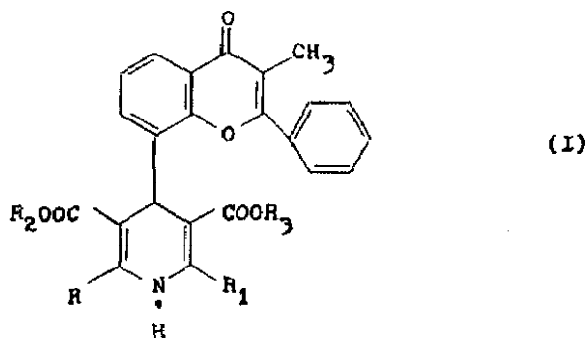
제2항에 있어서, 저급 알코올이 에탄올인 방법.

**청구항 7**

제4항에 있어서, 알코올이 에탄올인 방법.

**청구항 8**

하기식(II)의 알데히드를 하기식(V)의 화합물로 처리하고, 이렇게 하여 수득한 아릴리덴 유도체를 하기식(III)의 엔아민과 반응시킴을 특징으로 하는 하기식(I)의 화합물의 제조방법.



상기 식에서, R 및 R<sub>1</sub>은 동일하거나 다를 수 있고, 1 내지 4 탄소원자를 갖는 알킬, 1~4 탄소원자를 갖는 히드록시알킬, 포르밀알킬 또는 시아노알킬이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동일하거나 다를 수 있고, 1 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 알킬닐, 5 내지 7 탄소원자를 갖는 시클로알킬, 아르알킬, 페닐, 시아노알킬, 할로알킬, 모노-또는 폴리-히드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 알킬술폰알킬, 아실옥시알킬, 아실알킬, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-알킬이고, 상기에서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 동일하거나 다를 수 있고, 수소, 알킬, 시클로알킬, 아르알킬, 페닐, 3,3-디페닐프로필이거나, 또는 질소원자와 함께, O,N 또는 NR<sub>6</sub> 기(여기서, R<sub>6</sub>는 알킬이다)같은 다른 이종원자를 함유하는 포화 또는 불포화 4-7원환을 형성하며, X는 할로겐 원자이다.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 식(VI)의 엔아민과 반응시킨 아릴리덴 유도체를 식 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NH(여기서, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 상기에서 정의한 바와 같다)의 아민과 더 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제8항 또는 제9항에 있어서, 반응의 첫 단계를 염소화 탄화수소 속에서 수행하고, 이어서 식(VI)의 부가 반응은 저급 알코올 속에서 수행함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 식 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NH의 아민과의 반응을 디메틸 포름아미드 속에 80~120°C에서 수행함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 염소화 탄화수소가 클로로포름인 방법.

**청구항 13**

제10항에 있어서, 저급 알코올이 이소프로판올인 방법.

**청구항 14**

제8항 또는 제9항에 있어서, 상응하는 포르밀알킬기를 알코올 내에서 소듐 보로하이드리드를 사용하여 환원시켜 R 또는 R<sub>1</sub> 히드록시알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

**청구항 15**

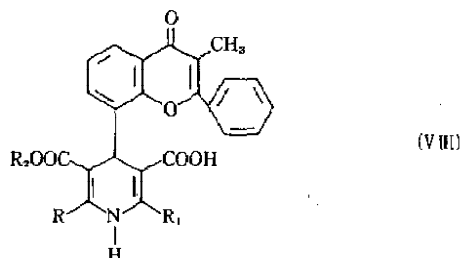
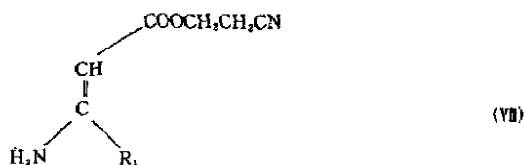
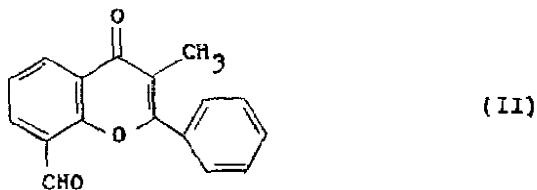
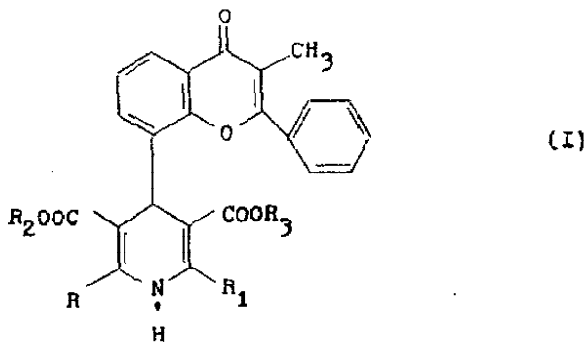
제14항에 있어서, 알코올이 에탄올인 방법.

**청구항 16**

제8항 또는 제9항에 있어서, 상응하는 포르밀알킬기를 히드록실아민 및 아세트산 무수물과 반응시켜 R 또는 R<sub>1</sub> 시아노알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

**청구항 17**

하기식(II)의 알데히드를 하기식(III)의 케토에스테르와 반응시켜 수득한 아릴리덴 유도체에 하기식(VII)의 엔아민을 가하고, 이렇게 하여 수득한 시아노에틸 에스테르를 가수분해하여 하기식(VIII)의 산을 수득하고, 이를 공지된 방법에 따라 식 R<sub>3</sub>OH 또는 R<sub>3</sub>X의 유도체로 에스테르화 함을 특징으로 하는 하기식(I)의 제조방법.



상기 식에서, R 및 R<sub>1</sub>은 동일하거나 다를 수 있고, 1 내지 4 탄소원자를 갖는 알킬, 1-4 탄소원자를 갖는 히드록시알킬, 포르밀알킬 또는 시아노알킬이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동일하거나 다를 수 있고, 1 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 알키닐, 5 내지 7 탄소원자를 갖는 시클로알킬, 아르알킬, 페닐, 시아노알킬, 할로알킬, 모노-또는 폴리-히드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 알킬술포닐알킬, 아실옥시알킬, 아실알킬, 2 내지 6 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-알킬이고, 상기에서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 서로 동일

하거나 다를 수 있고, 수소, 알킬, 시클로알킬, 아르알킬, 페닐, 3,3-디페닐프로필이거나, 또는 질소원자와 함께, O,N 또는 NR<sub>6</sub> 기(여기서, R<sub>6</sub>는 알킬이다)같은 다른 이종원자를 함유하는 포화 또는 불포화 4-7원환을 형성하며, X는 할로겐 원자이다.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 반응의 첫 단계는 염소화 탄화수소 속에서 수행하고, 이어서 엔아민의 부가반응은 알코올 속에서 수행하며, 산의 가수분해는 디메톡시에탄에서 그리고 에스테르화는 디메틸포름아미드에서 수행함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 염소화 탄화수소가 클로로포름인 방법.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, 알코올이 이소프로판올인 방법.

#### 청구항 21

제17항에 또는 제18항에 있어서, R 또는 R<sub>1</sub>이 이중 디알콕시알킬인 식(VII) 또는 (III)의 화합물을 고리화하고, 이어서 R 또는 R<sub>1</sub>에 상기 정의된 디알콕시 알킬기를 갖는 수득한 1,4-디히드로피리딘환을 아세트산에서 염산으로 가수분해하여 R 또는 R<sub>1</sub>을 포르밀알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 22

제17항 또는 제18항에 있어서, 상응하는 포르밀알킬기를 알코올내에서 소듐 브로하이드리드를 사용하여 환원시켜 R 또는 R<sub>1</sub>을 히드록시 알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 알코올이 에탄올인 방법.

#### 청구항 24

제17항 또는 제18항에 있어서, 상응하는 포르밀알킬기를 히드록실아민 및 아세트산 무수물과 반응시켜 R 또는 R<sub>1</sub>을 시아노알킬기로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.