(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 211/90
A61K 31/455

(45) 공고일자 2002년12월26일
(11) 등록번호 10-0355973
(24) 등록일자 2002년09월26일

(21) 출원번호 10-1994-0033435
(22) 출원일자 1994년12월09일

(65) 공개번호 특1995-0017959
(43) 공개일자 1995년07월22일

(30) 우선권주장 P4342194.6 1993년12월10일 독일(DE)
P4342196.2 1993년12월10일 독일(DE)

(73) 특허권자 바이엘 악티엔게젤샤프트
독일 데-51368 레버쿠센

(72) 발명자 하인리히마이어
일본국658고베시히가시나다꾸고요쪼5-15더엔텐떼616
볼프강하르트비크
미합중국06903코넥티커트주스탬포드록키래피즈로드62
보도융게
독일연방공화국데-42399부페르탈스피케른23
루돌프쇼헤-루우프
독일연방공화국데-42327부페르탈아른트스트라쎄10아
챤가오
중국1 16베이징광밍아파트먼트2-16
베르나르트슈미트
독일연방공화국데-51789린들러인데르푸르8
마아르텡드용게
독일연방공화국데-51491오베라드암크로이즈베르크9
토이니스슈우르만
독일연방공화국데-53797로마르로르베르그스트라쎄20

(74) 대리인 주성민

심사관 : 강춘원

(54) 페닐-치환1,4-디히드로피리딘

요약

본 발명은 할로게노페닐-알데히드를 β-케토에스테르와 반응시키고, 적절한 경우 일리덴 화합물과 엔아민을 단리시켜 제조한 새로운 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘에 관한 것이다. 이 물질은 의약, 특히 대뇌 활성 조성물에 있어서의 활성 화합물로 사용될 수 있다.

명세서

발명의 상세한 설명

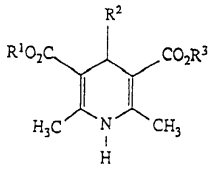
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘, 그의 제조 방법 및 의약으로서의 그의 용도, 특히 대뇌 활성제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

니모디핀과 같은 일부 디히드로피리딘이 대뇌 활성을 갖는다는 것은 문헌[German Offenlegungsschrift 제28 15 57 8호] 등에 기재되어 있다. 할로겐, CN 또는 CF_3로 치환된 페닐 고리가 제4 위치에 있는 디히드로피리딘이 순환 활성을 갖는다는 것 역시 공개되어 있다[German Offenlegungsschrift 제1 963 188호, 동 제2 117 572호, 동 제2 117 573호 및 유럽 특허 제007 293호 참조].

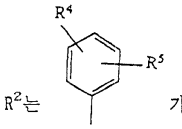
본 발명은 하기 일반식(I)의 새로운 4-페닐 치환 1,4-디히드로피리딘 또는 그의 염, 특히 일반식(I)의 하기 예시적 태양 1-124의 신규 화합물에 관한 것이다.



(I)

상기 식 중,

R^1 및 R^3는 동일 또는 상이하고, 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된, 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거나, 또는 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬기이고,

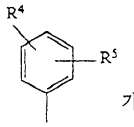


R^2는 기(여기서, R^4 및 R^5는 동일 또는 상이하고, 할로겐, 시아노, 에티닐, 트리플루오로메톡시, 메틸, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나, 또는 R^4 또는 R^5는 수소임)를 나타낸다.

생리학상 허용되는 염은 본 발명의 화합물과 무기 또는 유기산과의 염이다. 바람직한 염은 무기산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 인산 또는 황산과의 염, 유기 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 아세트산, 말레산, 푸마르산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 벤조산, 또는 메탄술폰산, 에탄술폰산, 페닐술폰산, 톨루엔술폰산 또는 나프탈렌디술폰산과의 염이다.

본 발명의 화합물은 하나의 상과 그 거울상으로 존재하거나(에난티오머) 또는 하나의 상과 그 거울상으로 존재하지 않는(다이아스테레오머) 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 거울상 이성질체 및 라세미체 형태와 다이아스테레오머 혼합물에 관한 것이다. 다이아스테레오머와 마찬가지로, 라세미체 형태는 공지된 방법으로 입체이성질체상 균일 구성체로 분리될 수 있다.

바람직한 화합물은 R^1 및 R^3가 동일 또는 상이하고, 최대 5개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된, 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거나, 또는 시클로프로필, 시클로



펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타내고, R^2가 기(여기서, R^4

및 R^5는 동일 또는 상이하고, 불소, 브롬, 염소, 시아노, 에티닐, 트리플루오로메톡시, 메틸, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 최대 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나, 또는 R^4 또는 R^5는 수소임)를 나타내는 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염이다.

특히 주목해야 할 것은 R^3가 $-(CH^2)n-OR^6$기(여기서, n은 2 내지 4이고, R^6은 수소 또는 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬임)를 나타내는 일반식(I)의 신규 화합물, 특히 R^3가 $-CH_2-CH_2-OCH_3$기이고, R^1은 R^3와 동일 또는 상이하고, 히드록실 또는 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시에 의해 임의로 치환된 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 나타내거나 또는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타내는 일반식(I)의 화합물이다.

특히 관심의 대상이 되는 것은 R^2가 시아노페닐기인 일반식(I)의 화합물이며, 이 시아노 페닐기를 제2의 페닐 치환체로서 불소, 염소 또는 CF_3를 갖는다. 역시 관심의 대상이 되는 것은 R^2의 페닐기의 제2 및 제3 위치카 염소, 불소, 시아노 및 CF_3로 이루어지는 군 중에서 선택된 치환체에 의해 치환된 것이되, R^2가 2,3-디클로로페닐기는 아닌 일반식(I)의 화합물이다.

특히 바람직한 화합물은 다음과 같은 일반식(I)의 화합물이다.

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3 5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실게이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,3-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,3-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,3-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,5-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,5-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3, 5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,5-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,5-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,5-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2,5-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(3-클로로-2-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(3-클로로-2-시아노페릴)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(3-클로로-2-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) tert-부틸 2-메톡시에틸 4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) tert-부틸 2-메톡시에틸 4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3, 5-디카르복실레이트

(-) tert-부틸 2-메톡시에틸 4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 시클로헵틸 2-메톡시에틸 4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 시클로헵틸 2-메톡시에틸 4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 시클로헵틸 2-메톡시에틸 4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-클로로-3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-클로로-3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-클로로-3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(±) 2-메톡시에틸 메틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 2-메톡시에틸 메틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘- -3,5-디카르복실레이트

(-) 2-메톡시에틸 메틸 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

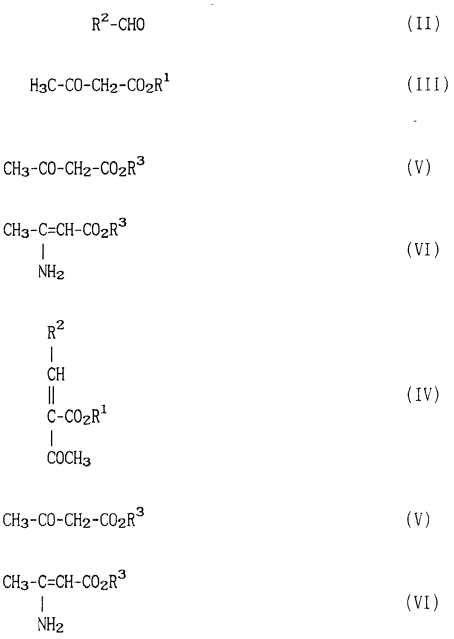
(±) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-시아노-3-클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(+) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-시아노-3-클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

(-) 시클로펜틸 2-메톡시에틸 4-(2-시아노-3-블로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

또한, 본 발명은

[A] 하기 일반식(II)의 알데히드를 먼저 하기 일반식(III)의 아세토아세트산 에스테르와 반응시키고, 적절한 경우 이에 대응하는 하기 일반식(IV)의 일리덴 화합물을 단리하고, 이어서 이 일리덴 화합물을 하기 일반식(V)의 화합물과 불활성 용매 중에서 암모니아 또는 암모늄염의 존재하에 반응시키거나 또는 하기 일반식(VI)의 엔아미노 유도체와 직접 반응시키거나



(II)

(III)

(V)

(VI)

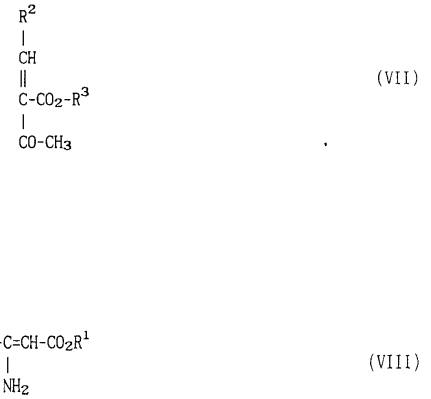
(IV)

(V)

(VI)

(상기 식들 중, R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같음), 또는

[B] 상기 일반식(II)의 알데히드를 먼저 하기 일반식(V)의 화합물과 반응시키고, 적절한 경우 하기 일반식(VII)의 일리덴 화합물을 단리시키고, 다음 단계로 이 일리덴 화합물을 상기 일반식(III)의 화합물과 불활성 용매 중에서 암모니아 또는 암모늄염의 존재하에 반응시키거나 또는 하기 일반식(VIII)의 엔아미노 카르복실산 유도체와 직접 반응시키거나

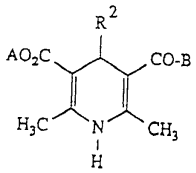


(VII)

(VIII)

(상기 식들 중, R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같음), 또는

[C] 하기 일반식(IX)의 화합물을 하기 일반식(X)의 화합물과 불활성 용매 중에서 염기 존재하에 반응기키고

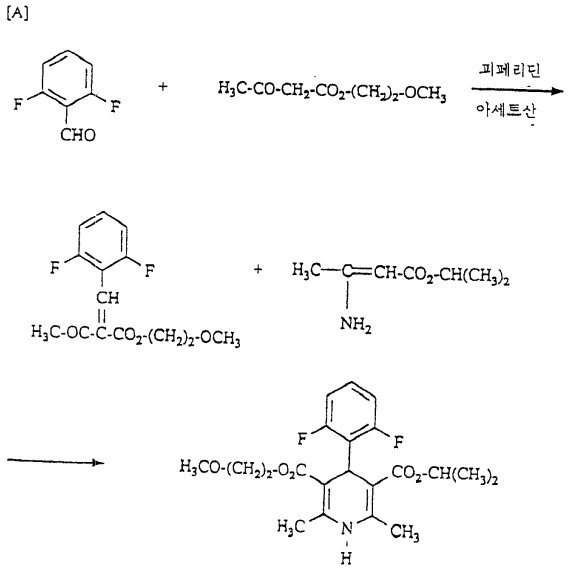


(IX)

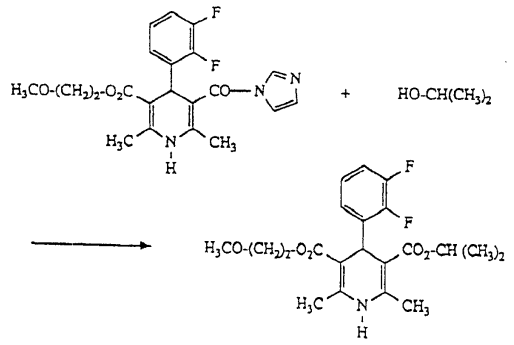
R^6-OH (X)

(상기 식들 중, R^2는 상기 정의한 바와 같고, A 및 R^6은 상기한 R^1 또는 R^3로 정의한 바와 같으며, B는 -CO- 기와 함께 반응성 카르복실산 유도체를 형성함), 순수 에스테르 에난티오머의 경우 에난티오머상 순수 카르복실산을 적절한 경우 먼저 반응성 산 유도체의 단계를 통해 대응하는 알코올과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 발명은 다음 반응식으로 예시될 수 있다.



[C]



본 발명의 방법[A] 및 [B]에 적합한 용매는 반응 조건 하에서 변화하지 않는 모든 불활성 유기 용매이다. 여기에는, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올 등의 알코올, 또는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 등의 에테르, 아세토니트릴, 또는 헥사메틸인산아미드 또는 디메틸포름아미드 등의 아미드, 또는 아세트산, 또는 염화메틸렌 또는 사염화탄소 등의 할로겐화 탄화수소, 또는 벤젠 또는 톨루엔 등의 탄화수소가 포함된다. 상기한 용매의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다. 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 메탄올, 디옥산 및 디메틸포름안미드가 바람직하다.

방법 [C]에 적합한 용매는 알코올 및 아세트산을 제외한 상기 용매이다.

적합한 염기는 일반적인 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, C_1-C_3-트리- 및 디알킬아민, 예컨대 디- 및 트리에틸아민, 피리딘 또는 디메틸아미노피리딘이다. 특정 반응 단계에 따라, 피페리딘, 디메틸아미노피리딘 및 피리딘이 바람직하다.

사용되는 보조제는 염기는 될 수 있는 축합제가 바람직하다. 여기서 바람직한 통상의 축합제는 N,N'-디에틸-, N,N'-디프로필-, N,N'-디이소프로필- 및 N,N'-디시클로헥실카르의디이미드와 같은 카르보디이미드, N-(3-디메틸아미노이소프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염, 카르보닐디이미다졸과 같은 카르보닐 화합물, 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸리움-3-술포네이트 또는 2-tert-부틸-5-메틸이속사졸리움 퍼클로레이트와 같은 1,2-옥사졸리움 화합물, 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린과 같은 아실아미노 화합물, 프로판포스폰산 무수물, 이소부틸 클로로포르메이트, 또는 벤조트리아졸릴옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스포네이트이다. N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 및 카르보닐디이미다졸이 바람직하다.

카르복실산의 활성화를 위해 적합한 염기는 일반적으로 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 등과 같은 알칼리 금속 탄산염, 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, N-에틸모르폴린, N-메틸피페리딘 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기, 디메틸아미노피리딘, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데스-7-엔(DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[4,3.0]논-5-엔(DBN)이다. 디메틸아미노피리딘이 바람직하다.

염기는 일반적으로 일반식(II) 및 (IX)의 화합물 1몰에 대해 각 경우에 0.01 내지 1몰, 바람직하게는 0.05 내지 0.1몰의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

보조제는 일반적으로 일반식(II) 및 (IX)의 화합물 1몰에 대해 각 경우에 1 내지 3몰, 바람직하게는 1 내지 1.5몰의 양으로 사용된다.

방법 [A] 및 [B]의 반응 온도는 비교적 광범위한 범위 내에서 변화될 수 있다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 200℃, 바람직하게는 0 ℃ 내지 110 ℃에서 수행된다.

반응은 대기압하에서 수행될 수 있을 뿐만 아니라 승압 또는 감압 하에서 수행될 수 있다(예를 들면 0.5 내지 5바아). 바람직하게는 대기압하에서 수행된다.

본 발명의 방법을 수행할 때, 반응에 참여하는 물질들의 임의의 바람직한 비율을 사용할 수 있다. 그러나, 일반적으로 반응은 반응물의 몰량으로 수행된다.

카르복실산의 활성화를 위해 적합한 시약은 무기 할로겐화물(예; 염화티오닐, 삼염화인, 오염화인), 카르보닐 디이미다졸, 카르보디이미드(시클로헥실카르보디이미드 또는 1-시클로헥실-3-[2-(N-메틸모르폴리노)에틸]-카르보디이미드 p-톨루엔술포네이트 등), N-히드록시프탈이미드, 또는 N-히드록시-벤조트리아 등의 통상적인 시약이다.

에난티오머상 순수 형태는, 예를 들면 통상적인 방법에 따라 R^1 또는 R^3가 에난티오머상 순수 키랄 알코올기인 일반식(I)의 화합물의 다이아스테레오머 혼합물을 분리한 후, 에난티오머상 순수 카르복실산을 제조하고, 이어서 임의로 적절한 알코올로 에스테르화하여 에난티오머상 순수 디히드로피리딘으로 전환시킴으로써 추가로 얻는다.

적합한 키랄 에스테르기로는, 예를 들면 1-페닐에탄올, 락트산, 락트산 에스테르, 만델산, 만델산 에스테르, 2-아미노 알코올, 당 유도체 등의 에난티오머상 순수 알코올의 모든 에스테르 및 기타 많은 에난티오머상 순수 알코올 등이 있다.

다이아스테레오머는 일반적으로 분별 결정, 컬럼 크로마토그래피 또는 향류 분산에 의해 분리한다. 어느 방법이 최적 방법인가 하는 것은 경우에 따라서 결정되어야 하고, 때때로 이들 방법의 조합을 사용하는 것도 유리하다.

에난티오머상 순수 디히드로피리딘의 에스테르화는 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 에테르 중에서, 또는 디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 아세토니트릴 또는 톨루엔 중에서 행하는 것이 바람직하다.

일반식(II)의 알데히드는 그 자체로 공지되어 있거나 통상의 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(III) 및 (IV)의 아세토아세트산 에스테르와 일반식(VI) 및 (VIII)의 엔아미노 유도체 역시 공지되어 있다.

일반식(IX)의 반응성 산 유도체는 일부 경우에는 공지되어 있거나 또는 새롭고, 통상의 방법으로 제조될 수 있다.

일반식(X)의 화합물은 공지되어 있다.

일반식(IV) 및 (VII)의 화합물은 대다수가 공지되어 있거나 또는 통상의 방법으로 제조될 수 잇다.

상기한 제조 방법은 간결함을 위해서 예를 들어 나타낸 것에 불과하다. 일반식(I)의 화합물의 제조 방법은 이들 방법으로 제한되는 것은 아니며, 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여 상기한 방법들의 임의의 변형법들을 동일한 방식으로 적용시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 예측하지 못했던 유용한 범위의 약리학적 활성을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 중추 신경계의 L형 칼슘 채널에 대해 선택성을 갖는 칼슘 채널 리간드이다. 이러한 선택성은 예를 들면 쥐의 뇌 및 쥐의 심장에 있는 DHP 결합 부위에 대한 결합 친화도를 비교해 봄으로써 알 수 있다.

본 발명의 화합물은 수(水) 미로, 모리스 (Morris) 미로, 수동 회피 및 자동화 스키너(Skinner) 박스 중의 기억 시험과 같은 대표적인 학습 및 기억 모델에서 의 쥐에 대한 이들 화합물의 작위 증강 효과가 입증해주는 바와 같이 학습 및 기억 작위에 긍정적인 영향을 미친다. 이들 화합물은 포르졸트(Porsolt)에 따른 쥐 헤엄 시험에서의 그들의 활성에서 분명히 나타나는 바와 같이 항우울능을 갖는다.

칼슘 유량

칼슘 유량을 측정하기 위하여, 배양한 PC 12 세포의 현탁액을 사용하였다. 이 세포들을 조사한 활성 화합물이 함유된 통상의 배양 배지에서 인큐베이션시켰다(37℃). 세포들을 탈분극화(depolization)하기 위해, 칼륨 농도가 높고 방사성 칼슘($^{45}Ca^{2+}$)이 함유된 활성화 배지를 가하였다. 특정 시간 간격후에, 0℃로 냉각된 배지를 가해 세포 내부로의 방사성 칼슘의 유입을 중단시켰다. 이어서, 세포를 수거하고 건조한 후 방사성을 측정하였다. 억제가의 0 % 하한을 측정하기 위해 디메틸 술폭시드(DMSO)를 사용하고 10^{-6} 몰/1 피모지드를 사용하여 100 % 억제가를 측정하였다.

결합 분석

쥐 뇌 또는 쥐 심장의 PN 200-100 결합 부위에 대한 결합 친화도를 문헌[Rampe, D.R., Rutledge, A., Janis, R.A., Triggle, D.J., Can. Journ. Physiol. Pharmacol. 65, (1987) 1452]에 따라 측정하였다.

수(水)미로

노년기의 위스타(Wistar)종 쥐(24개월)를 냉수(14-15℃)로 채워져 있고 수직 벽으로 구획을 나눈 플라스틱 탱크(120 × 50 × 40 cm)속에서 출발선에 두었다. 이 동물이 물에서 탈출할 수 있게 해주는 사다리에 도달하기 위해서는 이들이 상기 벽 주위를 헤엄쳐야만 한다. 출구를 찾는데 필요한 시간 및 출구에 이르는 도중의 실수 횟수를 기록하였다. 이 경우에, 실수는 막다른 골목을 헤엄치거나 또는 출구로부터 멀어지는 방향으로 탱크의 구획을 나눠 놓은 가상의 구획의 경계를 넘어 헤엄치는 것으로 정의된다.

쥐는 출구를 찾을 때까지 미로속에 있으나, 그 최장 기간은 30초이다. 이어서, 이들 쥐를 끄집어내고, 물기를 제거하고, 적색광으로 따뜻하게 하였다. 이어서, 이들 쥐를 그들이 있던 우리 속으로 돌려 보냈다.

전형적인 실험에서는, 2종의 동일한 동물군(위약(placebo), 각 시험 물체 n=15)을 예비 시험으로 측정한다. 이어서, 이들 동물에 하루에 2회씩 6회의 시험 기간을 거치게 한다. 시험 물질 또는 위약을 실험 30분전 경구투여한다. 위약과 비교하여 시험 물질의 학습 효과 및 기억 증강 효과를 측정하는 것은 출구에 이를 때까지의 시간을 줄이고, 실수의 횟수를 줄이며, 최종적으로 출구를 찾아내는 동물의 수를 늘린다.

포르졸트(Porsolt)에 따른 쥐 헤엄 시험

예비 시험 동안, 어린 쥐들을 25℃의 물로 17 cm의 높이로 채워진 유리 실린더(40 cm 높이, 20 cm 직경)에 배치하였다. 물 속에서 20분이 경과한 후에, 이 쥐들을 꺼집어 내고 램프 아래에서 30분간 따뜻하게 하였다. 이 예비 시험에서, 모든 쥐들은 실린더를 빠져 나가려는 시도를 하나 약 15분 후에 부동 상태(" 행위적 자포자기" , 포기 행위)가 된다. 24시간 후에, 전날과 마찬가지로 쥐들을 유리 실린더에 배치하는 시험 기간을 시작하되, 이 시간을 5분으로만 하였다. 이 5분 동안 쥐가 부동 상태로 있는 기간을 기록하였다. 이 경우에, 쥐가 수면 위로 떠있으면서 머리를 수면 위로 유지하기 위하여 최소 동작만을 행하는 것을 부동 상태로 간주한다. 위약 또는 시험 물질(0.25, 0.5, 1.5, 10 mg/kg; 1군당 n=6)을 시험 기간(예비 시험후 1, 19, 23시간) 23시간, 5시간 및 1시간 전에 3회 경구 투여하였다. 시험 물질의 항우울 작용은 위약 수치와 비교하여 부동 기간의 감소로부터 알 수 있다.

본 발명의 화합물의 약리학적 특성의 결과로부터, 이들이 중추 변성 질환, 예컨대 치매(다발경색성 치매, MID, 원발성 퇴행성 치매 PDD, 초로성 및 노인성 알쯔하이머병, HIV 치매 및 다른 형태의 치매), 파킨슨병 또는 근위축성 측삭 경화중의 발병 치료용 의약 제조를 위해 사용될 수 있다.

또한, 활성 화합물은 노년기 대뇌 기능 장애, 기관성 뇌 중후(OBS) 및 나이와 관련된 기억 손상(AAMI)의 치료에도 적합하다.

상기 화합물은 대뇌 허혈과 같은 순환계 질환의 속발중, 발작, 및 지주막하 출혈의 예방 및 억제용으로, 그리고 뇌 손상 치료용으로 유용하다.

상기 화합물은 우울중 및 조병(mania)의 치료에도 유용하다. 또다른 적용 영역으로는 편두통의 치료, 예를 들어 외상, 진성 당뇨병과 같은 대사 장애, 중독, 미생물 또는 자가면역 장애에 의해 발병하는 신경성 질환의 치료, 및 중독성 장애 및.금단 증상의 치료이다.

본 발명에 따른 화합물은 중추 신경계의 L-타입 Ca^{2+} 채널에 대한 선택성을 갖는 Ca^{2+} 길항질이다.

이러한 선택성은 공지된 대뇌 활성 Ca^{2+} - 길항질 디히드로피리딘 니모디핀 및 니카르디핀의 선택성을 훨씬 초과한다. 이것은 쥐 뇌 및 쥐 심장에서의 DHP(PN-200 110) 결합 부위에 대한 결합 친화도와 비교하여 보면 알 수 있다[Rampe, D.R., Rutledge, A., Janis, R.A., Triggle, D.J. Can. Journ. Physiol Pharmarol. 65(1987), 1452 참조].

실시예 번호	K_i(뇌)[nM]	K_i(심장)[nM]	선택성
니모디핀	2.4	4.6	1 9
니카르디핀	32	14	0.44
12	7.2	72	10
15	2.0	11.3	5.7
18	8.2	28	3.4
30	1 7	8.0	4.7
33	3.6	7.9	2.2

본 발명은 또한 일반식(I)의 화합물 1종 이상을 불활성이고 비독성인 제약상 허용되는 보조제 및 부형제와 함께 함유하거나 또는 일반식(I)의 활성 화합물 1종 이상으로 이루어지는 제약 제제, 및 이들 제제의 제조 방법을 포함한다.

일반식(I)의 활성 화합물은 이들 제제중에 혼합물의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 99.5 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 95중량%의 양으로 존재해야 한다.

일반식(I)의 활성 화합물이외에, 제약 제제는 다른 제약상 활성 화합물을 함유할 수도 있다.

상기한 제약 제제는 통상의 방식으로 공지된 방법에 의해 예를 들면 부형제(들) 또는 보조제(들)를 사용하여 제조할 수 있다.

일반적으로는 목적하는 결과를 얻기 위해서 일반식(I)의 활성 화합물은 24시간마다 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg의 총 양으로, 바람직하게는 약 0.1 내지 20 mg의 총 양으로, 적절한 경우 수 회의 개별 투여 형태로 투여하는 것이 유리한 것으로 판명되었다.

그러나, 일부 경우에는 치료될 환자의 유형 및 체중, 의약에 대한 각각의 반응, 질병의 성질 및 증세, 제제 및 투여의 형태, 투여가 행해지는 시간 및 그 간격 등에 따라 상기한 양에서 벗어나는 것이 유리할 수도 있다.

각 경우에 나타난 Rf 수치는 별도의 언급이 없는 한 실리카겔(알루미늄 호일, 실라카겔 60 F 254, E, Merck) 상에서 박막 크로마토그래피로 측정하였다. 물질의 스폿(spot)을 UV 광으로 관찰하거나(또는) 1 %농도의 과망간산칼륨 또는 몰리브도인산 용액을 분무하여 가시화하였다.

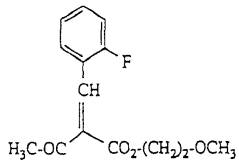
실리카겔 60(0.040-0.064 mm, E. Merck) 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 행하였다(Stilll 외 공저, J. org. Chem. 43, 2923, 1978 참조; 보다 간단한 분리법에 대해서는 Aldrichimica Acta 18. 25. 1985 참조), 용매 구배를 이용한 용출은 순도가 높고 비극성인 용매 혼합물 성분을 출발 물질로 하여 목적하는 생성물이 용출될 때까지 극성 용출제 성분을 증가되는 범위로 혼합한다는 것을 의미한다.(TLC 첵킹).

모든 생성물의 경우, 용매는 약 0.1 mm tlg에서 마침내 증류되었다.

출발 화합물

실시예 I

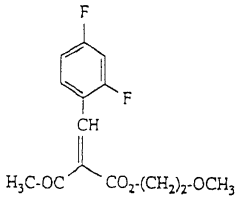
2-메톡시에틸 2-아세틸-3-(2-플루오로페닐)-2-프로페노에이트



2-플루오로벤즈알데히드 10 g(80 mmol)을 2-메톡시에틸 아세토아세테이트 13 g(80 mmol)과 함께 이소프로판올 200 ml에 용해시켰다. 이 용액에 이소프로판올 10 ml에 피페리딘 1.0 ml 및 빙초산 0.5 ml를 용해시켜 갓 제조한 용액을 첨가하고, 이것을 40℃에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 이 용액을 다시 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(용출제: 톨루엔/에틸 아세테이트 100:1-10:1) 30 ml를 사용하여 여과함으로써 정제하여 황색 오일로서리 표제 화합물 15 g을 얻고, 이를 즉시 추가 반응시켰다.

실시예 II

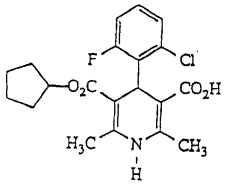
2-메톡시에틸 2-아세틸-3-(2,4-디플루오로페닐)-2-프로페노에이트



2,4-디플루오로벤즈알데히드 5,0 g(35 mmol)을 2-메톡시에틸 아세토아세테이트 5.7 g(35 mmol)과 함께 이소프로판올 100 ml에 용해시켰다. 이 용액에 이소프로판올 5 ml에 피페리딘 1.0 ml 및 빙초산 0.5 ml를 용해시켜 갓 제조한 용액을 첨가하고, 이것을 40℃에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 이 용액을 다시 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(용출제: 톨루엔/에틸 아세테이트 100:1) 100 ml를 사용하여 여과함으로써 정제하여 황색 오일로서의 표제 화합물 5 g을 얻고, 이를 즉시 추가 반응시켰다.

실시예 III

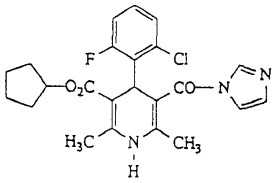
4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-5-카르복실산



4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-3-(2-시아노에틸)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-5-카르복실산 98 g(0.22 mol)을 1,2-디메톡시에탄 400 ml에 용해시키고, 이 혼합물을 실온에서 1N 수산화나트륨 용액 400 ml와 함께 철야 교반하였다. 용매의 부피를 절반 정도로 줄이고, 이 용액을 디클로로메탄으로 세척하고, 수용액상을 2N 염산(pH=2)으로 산성화시켰다. 이를 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 농축하고 에테르로부터 결정화시켜 융점이 약 120℃(분해됨)인 고체로서 표제 화합물 42 g을 얻었다.

실시예 IV

시클로펜틸 4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로-5-(1-이디다졸릴카르보닐)-2,6-디메틸피리딘-3-카르복실레이트



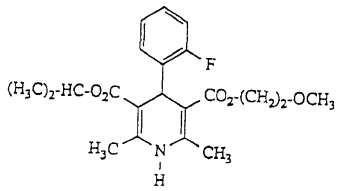
카르보닐디이미다졸 13.6 g(83 mmol)을 테트라히드로푸란 350 ml 중의 4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-5-카르복실산 33.0 g(83 mmol)에 첨가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 이를 박막 크로마토그래피(실리카겔, 톨루엔/에틸 아세테이트 1;1)로 체킹하고, 그런 다음 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 물로 2회 세척하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 다시 농축하였다. 표제 화합물은 에테르를 사용하여 침전시킨 결과 융점 150℃의 백색 결정 형태를 갖고 있었다.

수율: 29.7 g

제조예

실시예 1

이소프로필 2-메톡시에틸 4-(2-플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

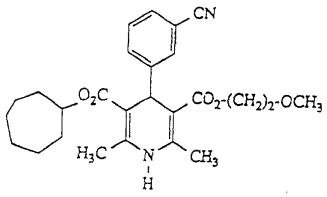


실시예 I의 화합물 4.0 g(약 15 mmol)을 이소프로필 3-아미노-2-부테노에이트 2.2 g(15 mmol)과 함께 이소프로판올 100 ml중에서 철야 환류 가열시켰다. 이를 박막 크로마토그래피(SiO_2, 톨루엔/에틸 아세테이트 5:1)로 체킹한 결과, 완전히 전환되었음이 나타났고, 그런 다음 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 톨루엔으로 용해시키고, 용액을 재농축하고, 잔류물을 실리카겔(용출제: 톨루엔/에틸 아세테이트 100:1-5:1) 상에서 여과시켜 정제하였다. 이로부터 결정화되는 황색 오일을 얻고, 이들 약 -15 ℃에서 메탄올로부터 재결정화시켰다. 이로부터 표제화합물 2.8 g(48 %)을 얻었다.

융점: 99-100℃.

실시예 2

(-)-시클로헵틸 2-메톡시에틸 4-(2-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트



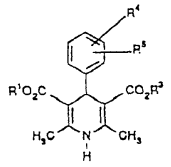
(-)-4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸-3-(2-메톡시)에톡시카르보닐피리딘-5-카르복실산[키랄 고정 상에 대한 라세미체 모노카르복실산의 크로마토그래피를 이용한 분리에 의해 얻은 것] 5.0 g(14 mmol)을 테트라히드로푸란 50 ml 중에서 30분간 분자체(4A)에 걸쳐 교반하였다. 이어서, 카르보닐디이미다졸 2.3 g(14 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하고, 분자체를 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 시클로헵탄올 30 ml에 용해시키고, 6시간 동안 100℃로 가열한 후 N,N-디메틸-4-아미노피리딘을 스패튤라로 조금 첨가하였다. 이를 톨루엔/에틸 아세테이트, 디클로로메탄/이소프로판올 및 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 중의 실리카겔에 대해 반복하여 크로마토그래피하고, 디이소프로필 에테르/시클로헥산으로 부터 결정화시켜 백색 결정으로서 표제 화합물 1.0 g(16 %)을 얻었다.

융점: 98-99℃

$$[\alpha]_D^{20} = 24.2^\circ \text{ (c=0.9, } CHCl_3\text{)}$$

하기 표 1에 나타낸 화합물은 실시예 1 및 2와 유사한 방식으로 얻거나 또는 라세미체 생성물을 키랄 고정 상(Chiralcel 및 Chiralpak, Daicel)에 대한 에난티오머성 순수 표제 화합물로 크로마토그래피 분리를 행하여 얻었다.

표 1

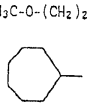


실시예 번호	R^1	R^4	R^5	R^3	라세미체/에난티오머	융점(℃)	$[\alpha]_D^{20}$
3	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	6-F	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	57-59	
4	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	6-F	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머		
5	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	6-F	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머		
6	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	6-F	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	119-120	
7	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	6-F	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머		+17.8(c=0.5; CH_2Cl_2)
8	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	6-F	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머		-27(c=0.73; CH_2Cl_2)
9	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-F	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	135-136	
10	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	3-F	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머		
11	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	3-F	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머		
12	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	5-Cl	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	79-89	
13	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	5-Cl	5-Cl	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머		+24.6(c=1.51; $CHCl_3$)
14	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	5-Cl	5-Cl	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머		-24.9(c=1.44 $CHCl_3$)
15	-$CH(CH_3)_2$	3-CN	3-Cl	-$(CH_2)_2$-OCH_3	라세미체	151-152	
16	-$CH(CH_3)_2$	2-CN	3-Cl	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)-에난티오머	149-151	+10.9(c=1.0; $CHCl_3$)
17	-$CH(CH_3)_2$	2-CN	3-Cl	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(-)-에난티오머	149-150	-12.7(c=1.0; $CHCl_3$)
18	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	4-F	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	78	
19	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	4-F	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머		
20	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	3-F	4-F	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머		
21	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	5-F	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	104-106	
22	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	5-F	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머	113	
23	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	5-F	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머	113	-22.8(c=0.96; $CHCl_3$)
24	-$CH(CH_3)_2$	2-CN	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	라세미체	123-125	
25	-$CH(CH_3)_2$	2-CN	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)-에난티오머	124-125	+5.5(c=0.9; $CHCl_3$)
26	-$CH(CH_3)_2$	2-CN	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(-)-에난티오머	122-123	-8.2(c=1.0 $CHCl_3$)
27	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	140-142	
28	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3	-$CH(CH_3)_2$	(+)-에난티오머		

표 1(계속)

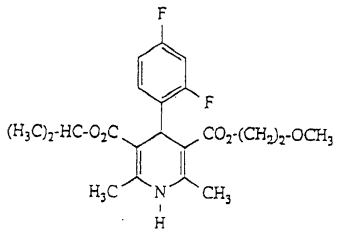
실시예 번호	R^1	R^4	R^5	R^3	라세미체/에난티오머	융점(℃)	$[\alpha]_D^{20}$
29	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3	-$CH(CH_3)_2$	(-)-에난티오머		
30	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	3-CN		라세미체	119-120	
31	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	3-CN		(+)-에난티오머		
32	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-Cl	3-CN		(-)-에난티오머		
33	-$C(CH_3)_3$	H	3-CN	-$(CH_2)_2$-OCH_3	라세미체	108-109	
34	-$C(CH_3)_3$	H	3-CN	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)에난티오머		
35	-$C(CH_3)_3$	H	3-CN	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(-)에난티오머		
36	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3		라세미체	105	
37	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3		(+)-에난티오머		
38	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3		(-)-에난티오머		
39	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3	-CH_3	라세미체	128	
40	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3	-CH_3	(+)-에난티오머		
41	H_3C-O-$(CH_2)_2$-	2-F	3-CF_3	-CH_3	(-)-에난티오머		
42		H	3-CN	-$(CH_2)_2$-OCH_3	라세미체	138-140	
43		H	3-CN	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)-에난티오머	98-99	+21.8(c=0.96; $CHCl_3$)
44	-$CH(CH_3)_2$	2-F	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)-에난티오머	오일	+21.9(c=0.96; $CHCl_3$)
45	-$CH(CH_3)_2$	2-F	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(-)-에난티오머	오일	+23.5(c=0.96; $CHCl_3$)
46		2-CN	3-Cl	-$(CH_2)_2$-OCH_3	라세미체	128-130	

표 1(계속)

실시예 번호	R^1	R^4	R^5	R^3	라세미체/에난티오머	융점(℃)	$[\alpha]_D^{20}$
47		2-CN	3-Cl	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)-에난티오머		
48		2-CN	3-Cl	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(-)-에난티오머		
49	H_3C-O-$(CH_2)_2$	2-Cl	5-CN	-$CH(CH_3)_2$	라세미체	155-157	
50		H	3-CN	-$(CH_2)_2$-OCH_3	(+)-에난티오머	98-99	-24.2(c=0.9; $CHCl_3$)

실시예 51

2-메톡시에틸 이소프로필 5-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

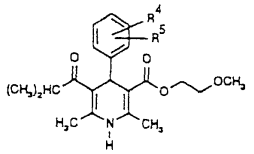


실시예 IV의 화합물 5.0 g(약 18 mmol)을 이소프로필 3-아미노-2-부테노에이트 2.5 g(18 mmol)과 함께 이소프로판올 50 ml 중에서 철야 환류 가열시켰다. 이를 박막 크로마토그래피(SiO_2, 톨루엔/에틸 아세테이트 5:1)로 체킹한 결과, 완전히 전환되었음이 나타났고, 그런 다음 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 톨루엔으로 용해시키고, 용액을 재농축하고, 잔류물을 약간의 메탄올로 결정화시켜 정제하였다. 이로부터 표제 화합물 2.8 g(39 %)을 얻었다.

융점: 123-126℃.

하기 표 2,3,4,5,6 및 7에 나타낸 화합물들은 실시예 1, 2 및 51의 과정과 유사한 방법으로 제조하였다.

표 2



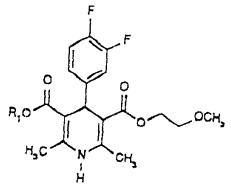
실시예 번호	R^4	R^5	융점[℃]
52	3-F	H	90-93
53	2-Cl	4-Cl	116-118
54	3-Cl	4-Cl	55-60
55	3-Cl	5-Cl	100-102
56	2-Cl	6-Cl	100
57	2-F	5-Cl	100-101
58	3-Cl	4-Cl	79-81
59	2-CH_3	3-F	136
60	2-C≡CH	3-Cl	146
61	2-Cl	5-C≡CH	100-103
62	2-C≡CH	4-F	82-85
63	3-OCF_3	H	45
64	2-SCH_3	5-Br	97-98
65	2-OCH_3	3-F	136
66	2-OCH_3	6-F	112

표 2 (계속)

실시예 번호	R^4	R^5	융점[℃]
67	2-OCH_3	5-F	104
68	2-F	5-OCH_3	0.35[a)]
69	3-Cl	H	143
70	2-OCH_3	6-Cl	135
71	2-Cl	5-CN	155-157
72	2-OCH_3	5-Cl	143
73	2-F	5-F	오일

a) = 시클로헥산 : 에틸 아세테이트 1 1

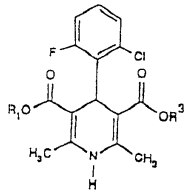
표 3



실시예 번호	R^1	융점[℃]/R_f[a)]
74		0.15[b)]
75		90
76		104
77		88

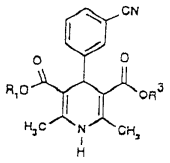
b) 톨루엔 에틸 아세테이트 10:1

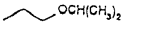
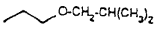
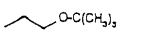
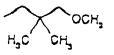
표 4



실시예 번호	R^1	R^3	융점[℃]/R_f[a)]
78	-$CH(CH_3)_2$	n-$(CH_2)_3CH_3$	112
79		n-$(CH_2)_3CH_3$	109

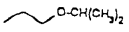
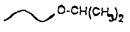
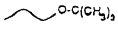
표 5



실시예 번호	R^1	R^3	융점[℃]/Rf[a]
80	$-CH_3$		131
81	$-CH(CH_3)_2$		138
82	$-CH(CH_3)_2$		103
83	$-CH(CH_3)_2$		99
84	$-CH(CH_3)_2$		67-70
85	$-CH(CH_3)_2$		103-104
86	$-CH(CH_3)_2$		0.24[c]
87	$-CH(CH_3)_2$		0.16[c]
88	$-CH_2-CH(CH_3)_2$		136

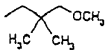
c) = 톨루엔 : 에틸 아세테이트 3:1

표 5(계속)

실시예 번호	R1	R3	융점[℃]/Rf*
89			152-153
90			162-163
91			127-128
92			106-107
93			99
94			122-123

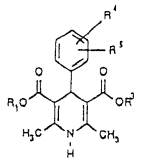
c) = 톨루엔 에틸 아세테이트 3:1

표 5(계속)

실시예 번호	R1	R3	융점[℃]/Rf*
95			0.56[d]
96			125-127
97			126

d) = 톨루엔 : 에틸 아세테이트 1:1

표 6

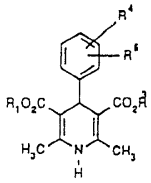


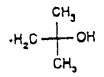
실시예 번호	R^1	R^4	R^5	R^3	융점[℃]/Rf[c]
98	H_3CO	2-Cl	5-CN		176-177
99	CH_3	2-CN	3-Cl		221-222
100	$-C(CH_3)_3$	2-F	6-F	$-(CH_2)_2OCH_3$	0.23[d]
101		2-F	3-F	$-(CH_2)_2-O-CH(CH_3)_2$	85-86.5
102		2-F	3-F	$-(CH_2)_2OH$	141-142

표 6(계속)

실시예 번호	R^1	R^4	R^5	R^3	융점[℃]/Rf[a]	다음 실시예와 유사한 방법으로 제조
103	$-CH(CH_3)_2$	2-F	3-F	$-(CH_2)_2-OH$	139	2
104	$-CH(CH_3)_2$	2-F	3-F	$-(CH_2)_2-O-CH(CH_3)_2$	96	2
105		2-F	5-F	$-(CH_2)_2OCH_3$	0.17[c]	2

표 7



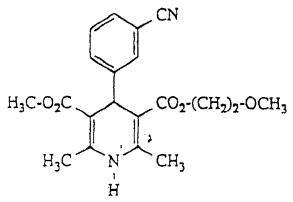
실시예 번호	R^1	R^4	R^5	R^3	수율 (이론치의 %)	Rf[a]	다음 실시예와 유사한 방법으로 제조
106	$-CH(CH_3)_2$	2-F	5-F		77	0.3[d]	2

d) 톨루엔/에틸 아세테이트 1:1

* THF 중의(이미다졸리드와 비교하여) 알코올(R^3OH) 및 NaH 각 1.1몰의 현탁액을 사용

실시예 107

메틸 2-메톡시에틸 (-)-4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

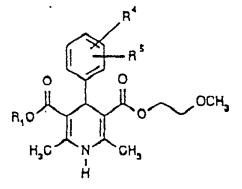


(-)-4-(3-시아노페닐)-1,4-디히드로-3-(2-메톡시)에톡시카르보닐-2,6-디메틸피리딘-5-카르복실산 3.6 g(10 mmol)을 테트라히드로푸란 40 ml중에서 30분간 분 자체(4A)에 걸쳐 교반하였다. 이어서, 카르보닐디이미다졸 1.6 g(10 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 60 ℃에서 0.5시간 동안 가열하고, 분자체를 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 40 ml에 용해시키고, 6시간 동안 80 ℃로 가열하였다. 이들 톨루엔/에틸 아세테이트 혼합물(1:0 내지 3:1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 반복하여 크로마토그래피하여 오일상 물질 1.4 g을 얻고, 이를 디에틸에테르로 적정함으로써 결정화시켜 융점이 103-104℃인 무색 결정 1.1 g(30 %)을 얻었다.

$$[\alpha]_D^{20} = -7.0^\circ (c=1.2,\ CHCl_3)$$

하기 표8에 나타낸 화합물은 실시예 107 및 그와 유사한 방식으로 얻거나 또는 라세미체 생성물을 키랄 고정 상(Chiralcel 및 Chiralpak, Daicel)에 대한 에난티오머성 순수 표제 화합물(다음 표의 A*)로 크로마토그래피 분리를 행하여 얻었다.

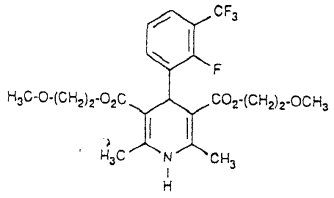
표 8



실시예 번호	R1	R4	R5	에난티오머	융점(℃)	[α]	다른 실시예와 유사한 방법으로 제조
108	-CH_3	H	3-CN	(+)	103-104	+5.4(c=1.0, $CHCl_3$)	107
109	-$CH(CH_3)_2$	H	3-CN	(+)	127-128	+14(c=1.0, $CHCl_3$)	107
110	-$CH(CH_3)_2$	H	3-CN	(-)	127-128	-13.3(c=1 2, $CHCl_3$)	107
111	-$CH(CH_3)_2$	2-Cl	5-CN	(+)		+33(c=1 0, CH_3OH)	A*
112	-$CH(CH_3)_2$	2-Cl	5-CN	(-)		-30(c=0.3: CH_3OH)	A*

실시예 113

비스-(2-메톡시에틸) 4-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실레이트

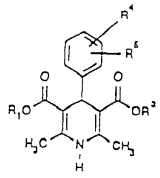


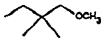
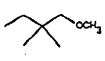
25 % 농도의 암모니아 용액 5 ml 및 2-메톡시에틸 아세토아세테이트 5.0 g(31.2 mmol)을 디옥산 50 ml 중의 2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤즈알데히드

3.0 g(15.6 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 TLC 첵킹(실리카겔, 톨루엔/에틸 아세테이트 5:1)에 의해 완전한 전환이 나타날 때까지 환류 가열시켰다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔에 2회 용해시키고, 이 용액을 재농축시켰다. 이를 톨루엔으로부터 결정화시켜 융점 148 ℃의 표제 화합물 1.4 g(19 %)을 얻었다.

하기 표 9에 나타낸 실시예의 화합물들은 실시예 113과 유사한 방법으로 제조한 것이다.

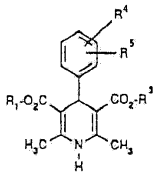
표 9



실시예 번호	R^1 및 R^3	R^4	R^5	융점(℃)/R_f
114	$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-Cl	5-Cl	78
115	$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-F	5-F	130
116	$-(CH_2)_3-OCH_3$	2-Cl	5-Cl	76
117	$-(CH_2)_3-OCH_3$	2-F	5-F	97
118		2-Cl	5-Cl	0.29 (시클로헥산/에틸 아세테이트 2:1)
119		2-F	5-F	106

하기 표 10에 나타낸 화합물들은 실시예 107의 방법과 유사한 방법으로 대응하는 이미다졸리드로부터 제조하였다.

표 10

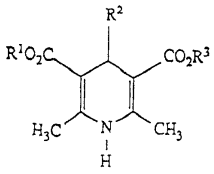


실시예 번호	R¹	R⁴	R⁵	R³	융점(℃)/Rf*
120	-CH_3	2-F	3-F	-$(CH_2)_2$-OCH_3	123
121	H_2CO-$(CH_2)_2$	2-F	3-F	-$(CH_2)_2$-OCH_3	141-142
122	H_2CO-$(CH_2)_2$-	2-Cl	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	126-127
123	-$CH(CH_3)_2$	2-Cl	H	-$(CH_2)_2$-OCH_3	105
124	-$CH(CH_3)_2$	2-Cl	H	-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2OH	128-129

(57) 청구의 범위

청구항 1.

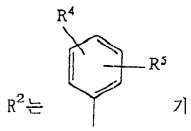
하기 일반식(I)의 페닐 치환 1,4-디히드로피리딘 또는 그의 염.



(I)

상기 식 중,

R^1 및 R^3는 동일 또는 상이하고, 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된, 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거나, 또는 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬기이,



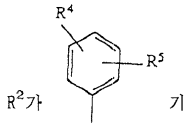
R^2는 기

(여기서, R^4 및 R^5는 동일 또는 상이하고, 할로겐, 시아노, 에티닐, 트리플루오로메톡시, 메틴, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나, 또는 R^4 또는 R^5는 수소이고, 단 R^4 또는 R^5 중 어느 하나는 반드시 시아노임)를 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R^1 및 R^3가 동일 또는 상이하고, 최대 5개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된, 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거나, 또는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타내고,



(여기서, R^4 및 R^5는 동일 또는 상이하고, 불소, 염소, 브롬, 시아노, 에티닐, 트리플루오로메톡시, 메틸, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 최대 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나, 또는 R^4 또는 R^5는 수소이고, 단 R^4 또는 R^5 중 어느 하나는 반드시 시아노임)를 나타내는 것인 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘 또는 그의 염.

청구항 3.

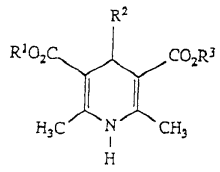
제1항에 있어서,

R^1 및 R^3가 동일 또는 상이하고, 메톡시 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된, 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거나 또는 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타내고,


기 (여기서, R^4 및 R^5는 동일 또는 상이하고, 불소, 염소, 브롬, 시아노, 에티닐, 트리플루오로메톡시, 메틸, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 최대 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나, 또는 R^4 또는 R^5는 수소이고, 단 R^4 또는 R^5 중 어느 하나는 반드시 시아노임)를 나타내는 것인 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘 또는 그의 염.

청구항 4.

하기 일반식(I)의 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘.



(I)

여기서

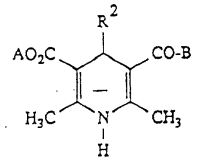
R^3는 $-(CH_2)n-OR_6$기(여기서, n은 2 내지 4이고, R^6은 수소 또는 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬임)이고,

R^1은 R^3와 동일 또는 상이하고, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타내거나 또는, 히드록실 또는 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시에 의해 임의로 치환된 최대 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 나타내고,

R^2는 제3항에 정의한 바와 같다.

청구항 5.

하기 일반식(I)의 화합물.



(IX)

R^6-OH (X)

(상기 식들 중, R^2는 상기 정의한 바와 같고, A 및 R^6은 상기한 R^1 또는 R^3로 정의한 바와 같으며, B는 -CO- 기와 함께 반응성 카르복실산 유도체를 형성함), 순수 에스테르 에난티오머를 얻고자 하는 경우 에난티오머적으로 순수한 카르복실산을 적절한 경우 먼저 반응성 산 유도체의 단계를 통해 대응하는 알코올과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제1항 기재의 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘의 제조 방법.

청구항 6.

제1항에 따른 페닐-치환 1,4-디히드로피리딘올 1종 이상 함유하는, 중추 변성 질환, 지력(知力) 장애, 우울증의 치료, 및 대뇌 순환계 질환의 속발중의 예방 및 치료용 의약.

청구항 7.

페닐-치환 1,4-디히드로피리딘을 적절한 경우 통상의 보조제 및 부형제와 함께 적당한 투여 형태로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제6항 기재 의약의 제조방법.