

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 401/04

(45) 공고일자 1988년 10월 29일
(11) 공고번호 특 1988-0002354

(21) 출원번호	특 1983-0002192	(65) 공개번호	특 1985-0001191
(22) 출원일자	1983년 05월 18일	(43) 공개일자	1985년 03월 16일
(30) 우선권주장	381.062 1982년 05월 24일 미국(US) 381.162 1982년 05월 24일 미국(US) 471.961 1983년 03월 03일 미국(US)		

(71) 출원인

미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 아바뉴 90스터어링 드럭그 인코포레이티드
원본미기재

(72) 발명자

칼 올라프 젤롯트
미합중국 뉴욕주 이이스트 나소오시 아아르디이 1(R.D.1)
발데브 싱

(74) 대리인

미합중국 뉴욕주 이이스트 그리인봇슈시 블루마운틴 트레일 3
차윤근, 차순영

심사관 : 김호정 (책자공보 제1477호)

(54) 1,2-디하이드로-6-(저급알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코티노니트릴류 및 니코틴아미드류의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

1,2-디하이드로-6-(저급알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코티노니트릴류 및 니코틴아미드류의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 강심제로서 효과적인 1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코티노니트릴류 및 니코틴아미드류의 제법에 관한 것이다.

미국 특허 4,313,951종에는 피리디메틸 저급알킬케톤을 우선 디메틸포름아미드 디-(저급-알킬)아세탈과 반응시켜 1-(피리디닐)-2-(디메틸아미노)에테닐 저급-알킬케톤을 생성시킨후 상기 케톤을 시아노아세트 아미드와 반응시키고 반응혼합물을 산성화함으로써, 1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코티노니트릴을 제조하는 방법이 소개되어 있다. 동일 방법이 미국 특허 4,276,293에 소개되어 있다.

미국 특허 4,223,149에는 알파-(피리디닐)-베타-[디-(저급알킬)아니모]-아크로레인을 저급 알카놀중에서 말로노니트릴과 반응시켜 비록 상기 구조식(II)의 화합물의 제약상 허용되는 염이 바람직하나 모든 산 부가염이 본 발명의 범주에 포함된다. 비록 특정염 그 자체는 예컨대 정제나 분리의 목적으로만 염을 형성시킬때 또는 제약상 허용되는 염을 이온 교환법에 의해 제조하는데 중간체로서 사용될때와 같이 오직 중간 생성물로서만 바람직하나 모든 산 부가염이 유기염기형태의 공급원으로서 이용된다.

본 발명의 방법에 의해 제조된 생성물의 분자구조는 적외선 스펙트럼, 핵자기공명스펙트럼, 매스스펙트럼, 크로마토그래피 의해 제공된 자료를 근거로 원소분석이론치와 실측치를 상승시켜 결정한다.

본 발명을 이용하고 수행하는 방법을 의약화학 분야에 숙련자가 동일하게 이용하고 수행할 수 있도록 하기예 설명해 놓았다.

본 발명의 방법은 트리-(저급-알킬)오르토포르메이트, 바람직하게는 트리에틸 또는 트리메틸오르토포르메이트를 용매로서 초산중에서(피리디닐) 메틸 저급알킬케톤(I) 및 무수초산과 혼합하여 줌으로써 수행된다. 발열반응이 진정된후 반응혼합물을 tlc 분석에 의해 반응이 완결된것으로 나타날때까지 주위 온도에서 교반하여 2-(저급-알킬)-1-(피리디닐)에테닐 저급-알킬케톤(II)을 제조한다. 반응은 트리-(저급-알킬)오르토포르메이트와 무수초산을 각기 과량 사용하여 수행하며 케톤 몰당 각기 1.3-1.7몰과 2.0-3.0몰을 사용하는것이 바람직하다.

결과 생성된 중간체(II)은 벤질디-(저급-알킬)아민류 예컨대 벤질메틸아민과 같은 것이 포함되며 수성 저급 알카놀 중에서 사용하는 것이 바람직하다. 기타 염기성 촉합시약에서 수산화나트륨, 리튬

디에틸아미드, 리튬디소프로필아미드와 같은 것이 포함되며 이들은 반양자성용매 예컨대 아세토니트릴, 벤젠, 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란과 같은 것중에서 사용된다. 중화단계는 알칼리성 반응 혼합물에 적당한 산 예컨대 초산을 첨가하여 pH를 바람직하게는 약6-8로 함으로써 수행된다.

1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-5(피리디닐)니코티노니트릴 및 상응하는 치환-니코틴아미드를 제조하는데 있어 본 발명의 방법이 종래의 레쉬 및 필립슨법보다 유리한 점은 값이 싸고 손쉽게 이용할 수 있는 출발물질을 사용하는 점과 제약상 순수한 생성물을 좀더 손쉽게 생성할 수 있다는데 있다. 예컨대 트리에틸오르토포르메이트는 디메틸 포름아미드 디메틸아세탈보다 훨씬 덜 비싸며, 대규모 대량 생산에 필요한 다량을 훨씬 손쉽게 구할 수 있다. 또한 종래의 중간체보다 2-(저급-알콕시)-1-(4-피리디닐)에테닐 저급-알킬케톤(II)를 사용했을때 얻는 예상외의 이점은 2-(저급-알콕시)-1-(4-피리디닐)에테닐 저급-알킬케톤에 시아노 아세트아미드를 첨가했을때 지역선택성의 정도가 훨씬 크다는 점이다. 따라서 시아노 아세트아미드를 종래의 중간체인 2-디메틸아미노-1-(4-피리디닐)에테닐메틸 케톤 대신 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤과 반응시켜 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴을 제조하면 그 결과 이성체 부산물인 1,2-디하이드로-4-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코틴아미드가 덜 생기게 되며 따라서 제약상 순수한 화합물을 생성하는데 요구되는 정제법이 간편해진다.

또 다른 이점은 1단계로 1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤을 생성한 후 상기케톤을 2단계로 시아노아세트아미드 및 적어도 몰당량의 수산화나트륨(고형 또는 농후한 수용액형태)과 메탈올중에서 반응시켜 상기 니코티노니트릴을 생성함으로써 4-피리디닐메틸 메틸케톤으로 출발하는 2단계 공정에 의해 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴을 제조하는 특히 바람직하는 방법에 의해 얻어진다. 따라서 2단계 제조는 중간체인 1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤을 분리하지 않고 반응기에서 편리하게 수행될 수 있다. 또한 촉합제로서 저렴한 수산화나트륨을 사용함으로써 더 경제적이다. 또한 이 방법은 상기 니코티노니트릴 최종 생성물을 디메틸포름 아미드로 부터 재결정시킬 필요가 없으며, 최종생성물인 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴이 높은 수율로 좀더 순수한 상태로 얻어진다.

하기 실시예는 본 발명을 좀더 상세히 설명해 주나 본 발명이 이에 국한되는 것은 아니다.

[실시예 A]

2-(저급-알콕시)-1-(피리디닐)에테닐 저급알킬케톤류

A-1. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤 (4-에톡시-3-(4-피리디닐)-3-부텐-2-온)

135g(1m)의 1-(4-피리디닐)-프로판-2-온을 2ℓ 3경 플라스크에 있는 트리에틸 오르토포르메이트 249ml(1.5m)와 무수초산 259ml(2.7m)의 초산 250ml용액중에 첨가했다. 약한 발열반응이 일어나 30분 후 온도가 21℃로 부터 최고 56℃로 상승되었다. 반응혼합물을 12-15시간동안 또는 이동상으로서 클로로포름/메탄올 3 : 1 혼합물을 사용하여 실리카겔상에서 tcl로 측정했을때 반응이 완결된 것으로 나타날때까지 충분한 시간동안 실온에서 교반했다. 휘발성 물질을 감압하에 80℃의 온도에서 증발제거했다. (수분흡인기), 에탄올(200ml)를 첨가한후 진공에서 95℃온도로 더 증류하여 과량의 무수초산을 제거했다(에탄올 대신 메탄올을 사용할 수도 있다). 주로 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤으로 구성된 심적색 오일상태의 잔사 177.8g을 더 정제하지 않고 직접 다음단계(실시예 B-1)에서 사용했다.

A-2 . 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤

1-(4-피리디닐)프로판-2-온 104.5g(0.77m)에 트리에틸오르토포르메이트 141ml(0.85m), 무수초산 175ml(1.86m) 및 초산 200ml를 계속첨가하면 발열반응이 일어나 30분에 걸쳐 온도가 23℃ 에서 49℃로 상승된다. 반응혼합물을 주위온도에서 약 16시간 동안 교반하고 진공에서 가열하여 휘발성물질을 제거했다. 잔사를 초산에틸에 용해시키고 혼합물을 거품이 안생길때까지 포화중산나트륨으로 처리했다. 유기층을 분리하고 건조황산나트륨상에서 건조하고 활성탄으로 처리하여 탈색한후 여과했다. 여액을 진공에서 가열하여 용매를 제거하고 잔사를 에테르 300ml와 함께 5분간 흔들면 결정이 생성된다. 혼합물을 빙옥에서 교반하고 분리된 고체를 모로 냉 에테르로 세척한후 45℃에서 건조하여 오렌지색 고체78.5g을 얻었다. 고체를 탈색한(5g)을 사용하여 이소프로필아세테이트 200ml로 재결정하였다. 탄색탄을 제거한후 얻어진 여액을 냉각하면 고체가 분리된다. 고체를 모로 냉에테르로 세척하고 45℃ 오븐에서 하룻밤 진공건조하여 융점 84-88℃의 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤 63g을 얻었다. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤의 산 부가염은 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤 1g의 메탄올 20ml중 혼합물에 적당한 산, 예컨대 염산, 메탄설포산, 농황산, 농인산을 첨가하여 pH를 약 2-3으로 하고 혼합물을 부분증발시킨후 냉각하고, 침전된 염 예컨대 염산염, 메탄설포산염, 황산염, 인산염을 모음으로써 편리하게 제조된다. 트리에틸오르토포르메이트 대신 몰당량의 트리에틸오르토포르메이트나 트리-n-프로필오르토포르메이트를 사용하는 것외엔 실시예 A-2에 설명된 방법에 따라 실시예 A-3 및 A-4의 화합물을 제조할 수 있었다.

A-3 . 2-메톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤.

A-4 . 2-n-프로폭시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤

1-(4-피리디닐)프로판-2-온 대신 몰당량의 적당한(피리디닐)-메틸 저급-알킬케톤을 사용하는 것외엔 실시예 A-2의 방법에 따라 실시예 A-5 내지 A-10 의 상응하는 2-에톡시-1-(4-피리디닐)-에테닐 저급-알킬케톤을 얻을 수 있었다.

A-5 . 1-(3-피리디닐)프로판-2-온을 사용하여 2-에톡시-1-(3-피리디닐)에테닐 메틸케톤제조.

A-6 . 1-(2-메틸-4-피리디닐)프로판-2-온을 사용하여 2-에톡시-1-(2-메틸-4-피리디닐)에테닐메틸케톤 제조

A-7 . 1-(2-메틸-4-피리디닐)프로판 -2-온을 사용하여 2-에톡시-1-(2-메틸-4-피리디닐)에테닐 메틸 케톤 제조.

A-8 . 1-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-프로판 -2-온을 사용하여 2-에톡시-1-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-에테닐메틸케톤 제조.

A-9 . 1-(4-피리디닐)부탄-2-온을 사용하여 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤 제조.

A-10 . 1-(4-피리디닐)펜탄-2-온을 사용하여 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 n-프로필케톤 제조.

A-11. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 에틸케톤

트리메틸오르토포르메이트 125ml, 1-(4-피리디닐)부탄-2-온 74.5g, 무수초산 130ml, 빙초산 125ml을 사용하는 것외엔 실시예 A-1에 설명된 방법에 따라 주로 상기 케톤으로 구성된 암적색오일 113g을 얻었다. 이 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계(실시예 C-8)에 사용했다.

[실시예 B]

1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코티노니트릴류

B-1. 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴

2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤(실시예 A-1) 69.5g을 에탄올 300ml에 용해하고 이 용액에 말로노니트릴 13.2g을 첨가했다. 결과 생성된 혼합물을 5시간 동안 환류하면 환류 약 30분후 부터 결정이 분리되기 시작한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 미세한 침전을 여과한후 에탄올로 세척하고 90℃ 진공오븐에서 건조하여 융점 >300℃의 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)-니코티노니트릴 25.4g을 얻었다. 모액을 농축시켜 생성물(융점 >300℃)2.1g을 더 얻었다.

B-2. 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)-니코티노니트릴

2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤(실시예 A-2) 64.5g, 말로노니트릴 13.2g, 에탄올 300ml를 사용하여 실시예 B-1의 방법에 따라 상기 화합물(융점 >300℃) 15.3g을 제조했다. 모액을 농축한후 회전증발기내에서 건조하고 잔류물질을 에탄올로 결정화하여 융점 >300℃의 생성물을 6.2g을 더 얻었다. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤 대신 몰당량의 적당한 2-알콕시-1-(피리디닐)에테닐 저급-알킬케톤을 사용하는 것외엔 실시예 B-1의 방법에 따라 실시예 B-3~B-8의 상응하는 1-2디하이드로-6-(저급알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코티노니트릴을 얻을 수 있었다.

B-3. 2-에톡시-1-(2-피리디닐)에테닐메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(3-피리디닐)니코티노니트릴 제조.

B-4. 2-에톡시-1-(2-메틸-4-피리디닐)에테닐메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-5-(2-메틸-4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

B-5. 2-에톡시-1-(2-에틸-4-피리디닐)에테닐메틸케톤을 사용하여 5-(2-에틸-4-피리디닐)-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

B-6. 2-에톡시-1-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-에테닐메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-5-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

B-7. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤을 사용하여 6-에틸-1,2-디하이드로-5-(4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

B-8. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 n-프로필케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-n-프로필-(4-피리디닐)-2옥소 니코티노니트릴 제조.

[실시예 C]

1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)-니코티노니트릴류 또는 1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코틴 아마이드류.

C-1. 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)-니코티노니트릴.

나트륨 메틸레이트(189g, 3.5m)을 무수에탄올(60℃)2ℓ 에 첨가한후 여기에 시아노아세트아미드 105g(1.25m)을 첨가하고 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤(실시예 A-1으로 얻은것)

177.8g(1m)의 메탄올 500ml중 용액을 가능한한 빨리 첨가했다(55℃). 반응 혼합물을 환류 온도로 되게하면 도중에 생성물이 분리되기 시작하며, 초기에 교반할 수 없는 결상태로서 분리되다가 환류 온도에 도달하면 생성물을 쉽게 교반할 수 있으나 점조한 슬러리 상태로 결정화 한다. 환류를 1시간 계속한다. 반응물을 55℃로 냉각하고 5분에 걸쳐 빙초산 150ml(2.62m)(63℃)로 처리했다. 메탄올 2ℓ 를 대기압하에서 증류제거하여 페이스트를 얻었다. 이 페이스트에 냉수 2ℓ 를 첨가하고 초산 10ml를 사용하여 pH를 6.5-7.0으로 맞추었다. 반응 혼합물을 5℃이하로 냉각했다. 고체를 깔대기에 모으로 냉수 2x500ml로 세척한후 가압조건하고 65℃ 진공실에서 하룻밤 건조하여 분홍색이 되는 갈색의 고체 147.5g을 얻었다. 이 고체 42.2g을 실온에서 8%수성 NaOH 100ml에 첨가했다.

혼합물을 용해될때까지 교반하고 (5분간)탈색탄 4g으로 처리한후 5분간 더 교반했다. 결과 생성된 혼합물을 미세하게 분할된 여과보조대 예컨대 셀룰로오즈 기재 여과보조대(솔 카플렉^R) 규조토와 같은 것을 통해 여과했다. 여과 케이크를 2x25ml물로 세척하고 여액을 모았다. 여액을 빙초산 12ml로 처리하여 pH 6.5-7.0으로 했다. 점조한 슬러리를 15분동안 교반하면서 90℃에서 가열했다. 10℃ 이하로 냉각하고 여과한후 2x50ml물로 수세하여 엷은 분홍색 고체를 얻었다. 이 물질을 65℃ 진공에서

하룻밤 건조하여 엷은 분홍색고체 41g(97%회수)을 얻었다. 이 고체 37.5g을 디메틸포름 아미드 200ml와 함께 가열하여 용해하고 용액을 교반하면서 실온으로 냉각되게 한후 얼음중에서 냉각하고 생성물을 여과하고 초산에틸 2x100ml로 세척하고 65℃에서 하룻밤 진공건조하여 회백색 고체상태의 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴 (용점 >300℃)34g(91%회수)를 얻었다. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤 대신 몰당량의 적당한 2-알콕시-1-(피리디닐)에테닐 저급 알킬케톤을 사용하여 실시예 C-2~C-7의 상응하는 1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)-니코티노니트릴을 얻을 수 있었다.

C-2. 2-에톡시-1-(3-피리디닐)에테닐케틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(3-피리디닐)-니코티노니트릴 제조.

C-3. 2-에톡시-1-(2-메틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-5-(2-메틸-4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-4. 2-에톡시-1-(2-에틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 5-(2-에틸-4-피리디닐)-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-5. 2-에톡시-1-(2,6-디메틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-5-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-6. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 n-프로필 케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-n-프로필-5-(4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-7. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤이나 2-(n-프로폭시)-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴 제조.

C-8. 6-에틸-1,2-디하이드로-5-(4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴

나트륨 메톡사이드 95g(17.5m), 무수메탄올 1ℓ, 시아노아세트아미드 52.5g(0.625m) 및 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 에틸케톤 113g(0.5m)을 사용하여 1시간 환류하고 따뜻한 반응 혼합물에 빙초산 75ml를 첨가하여 메탄올 1ℓ를 증류제거하고 물 1ℓ를 첨가하며 초산을 첨가하여 pH를 6.5으로 조절하고 빙옥중에서 혼합물을 냉각하고 침전된 생성물을 모아, 소량의 에탄올과 에테르로 연속해서 세척한후 65℃ 진공실에서 건조하는 것외엔 실시예 C-1에 설명된 방법에 따라 상기 화합물 92g(용점 >300℃)을 제조했다. 시아노아세트아미드 대신 몰당량의 말론 아미드를 사용하고 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤 대신 적당한 2-알콕시-1-(피리디닐)에테닐 저급 알킬케톤 몰당량을 사요하거나 상기 케톤을 사요하는 것외엔 실시예 C-1의 방법에 따라 실시예 C-9 내지 C-12의 상응하는 1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)니코틴아미드를 얻을 수 있었다.

C-9. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코틴아미드 제조.

C-10. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코틴아미드 제조.

C-11. 2-에톡시-1-(3-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여, 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(3-피리디닐)-니코틴아미드 제조.

C-12. 2-에톡시-1-(2-메틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(2-메틸-4-피리디닐)니코틴아미드 제조.

C-13. 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴.

1130ℓ 용 유리내장 계통에 교반하면서 초산 71.2Kg(186.4몰), 무수초산 12.3Kg(120.6몰)트리에틸오르토포르메이트 7.32Kg(49.5몰)을 넣어 19℃에서 맑은 무색용액을 얻었다. 이 용액을 교반하면서 1-(4-피리디닐)-2-프로판온 5.24Kg(38.0몰)을 첨가하고 약한 발열반응을 관찰했다. 11/2시간 후 발열반응이 진정될 때까지 (1 3/4시간)최대온도 50℃를 유지시키기 위해 약간 냉각시켰다. 실온에서 17시간동안 교반하여 붉은 오렌지색 용액(최종온도26℃)을 얻고 이를 케틀자켓내에서 60-70℃의 물을 사용하여 진공농축시켜 총용량을 약 11-12ℓ로 줄였다(2시간소요). 초산염 형태로 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐메틸케톤 중에 함유된 농축물을 20℃로 냉각하면서 메탄올 52ℓ로 조심스레 희석했다. 2-시아노아세트아미드(4.48Kg 53.3몰)를 첨가한후 35% 수산화나트륨 수용액 6.1ℓ를 첨가하여 pH를 12로 되게했다. 35% 수산화나트륨용액 4.42ℓ (53.3몰)을 더 첨가하고 혼합물을 1시간동안 가열환류했다(푹온도 70℃). 50℃로 냉각한후 초산 4.6ℓ를 첨가하여 pH를 6.0-6.3으로 저질했다. 혼합물을 15분간 0℃로 냉각하고 71cm직경의 세라믹진공 필터상에서 여과했다. 생성물 상태의 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴 6.22Kg을 얻었다(6.22/6.36=97.8%수율).

C-14. 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)-니코티노니트릴

메탈을 41ml에 용해된 2.6g의 수산화나트륨 펠렛을 함유하는 용액에 교반하면서 시아노아세트아미드 2.5g을 첨가했다. 완전 용해된후(약 5분)이 용액에 메탄올 15ml중에 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 5.0g 함유하는 용액을 첨가하고 50℃로 냉각한후 초산 4.2ml로 처리했다. 메탄올을 대기압하에서 증류제거하고 잔사를 물 55ml로 처리했다. pH가 6.0이므로 이것을 조절할 필요는 없다. 혼합물을 5℃로 냉각하고 분리된 고체를 모은후 냉수 에탄올 및 에테르 50ml 씩으로 연속 세척하고 공기건조하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴 (용점 >300℃ 4.7g)(수율 85.5%)을 얻었다. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤 대신 몰당량의 적당한 2-알콕시-1-(피리

디닐)에테닐 저급알킬케톤을 사용하는것 외엔 실시예 C-14의 방법에 따라 실시예 C-15-C-20의 상응하는 1,2-디하이드로-6-(저급-알킬)-2-옥소-5-(피리디닐)-니코티노니트릴을 얻을 수 있었다.

C-15. 2-에톡시-1-(3-피리디닐)에테닐메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(3-피리디닐)니코티노니트릴 제조.

C-16. 2-에톡시-1-(2-메틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-5-(2-메틸-4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-17. 2-에톡시-1-(2-에틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 5-(2-에틸-4-피리디닐)-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-18. 2-에톡시-1-(2,6-디메틸-4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-5-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

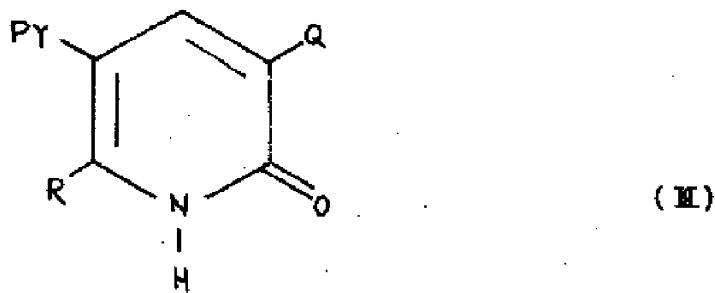
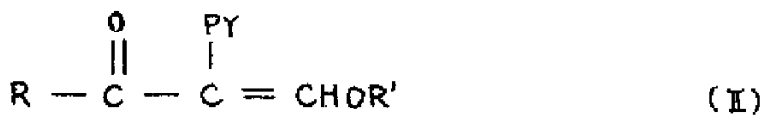
C-19. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐-n-프로필케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-n-프로필-5-(4-피리디닐)-2-옥소 니코티노니트릴 제조.

C-20. 2-에톡시-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤이나 2-(n-프로폭시)-1-(4-피리디닐)에테닐 메틸케톤을 사용하여 1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-5-(4-피리디닐)니코티노니트릴 제조.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 구조식(II)의 화합물을 염기성 축합 시약 존재하에 시아노 아세트아미드 또는 말론 아미드와 반응시킨후 반응 혼합물을 중화함을 특징으로 하는 구조식(III)의 화합물 제조방법.



상기식들에서 R과 R'는 저급알킬이며 PY는 4-또는 3-피리디닐 또는 두개의 저급알킬 치환분을 갖는 4-또는 3-피리디닐이며 Q는 시아노, 카바밀이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염기성 축합시약이 저급알카놀중 알칼리 수산화물인 방법.

청구항 3

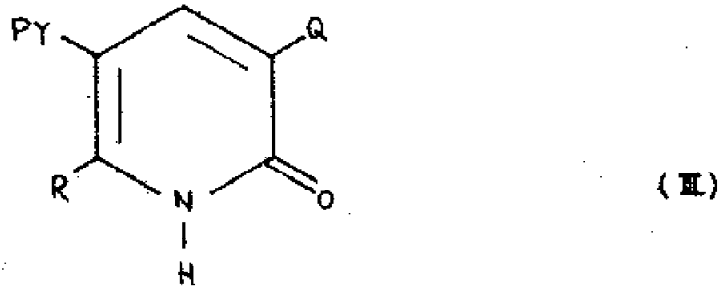
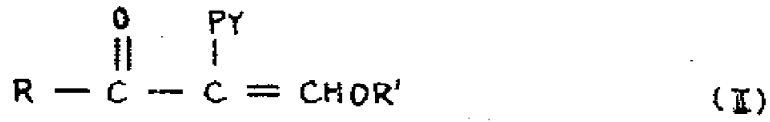
제2항에 있어서, 시아노 아세트아미드 몰당 적어도 몰당량의 알칼리 수산화물이 존재하는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 저급알카놀이 메탄올인 방법.

청구항 5

하기구조식(II)의 화합물을 저급알카놀중에서 말로니트릴과 반응시킴을 특징으로 하는 구조식(III)의 화합물의 제조방법.



상기식들에서 R과 R'는 각기 저급알킬이며 PY는 4-또는 3-피리디닐 또는 하나 또는 두개의 저급알킬 치환분을 갖는 4-또는 3-피리달이며 Q는 시아노이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 저급알카놀이 에탄올인 방법.