(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 471/06
A61K 31/485

(45) 공고일자 1999년09월01일
(11) 등록번호 10-0218562
(24) 등록일자 1999년06월10일

(21) 출원번호 10-1991-0014788
(22) 출원일자 1991년08월26일
(65) 공개번호 특1992-0004387
(43) 공개일자 1992년03월27일

(30) 우선권주장 7/573,414 1990년08월27일 미국(US)
(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드
미합중국 뉴저지 08876 소머빌 루트 202-206 노스
(72) 발명자 리챠드 찰스 에플랜드
미합중국 뉴저지 08807 브릿지워터 롤링 힐스 로오드 544
조셉 토마스 클레인
미합중국 뉴저지 08807 브릿지워터 루우트 202-206 노스 1075
(74) 대리인 이병호, 최달용

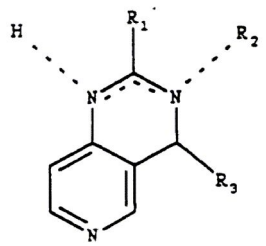
심사관 : 이수형

(54) 4-치환된 디하이드로피리도[4,3-d]피리미딘,이를 포함하는 피부 질환 치료용 또는 통증 완화용 약제학적 조성물 및 당해 화합물의 제조방법

요약

본 발명은 진통제 및 피부질환 치료용 국소용 소염제로서 유용한 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물에 관한 것이다.

[화학식 1]



(Ⅰ)

상기식에서, R_1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬 또는 아릴이고, R_2는 존재할 경우, 수소, 저급알킬 아릴저급알킬이며, R_3는 수소, 저급알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이다.

명세서

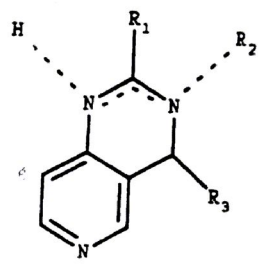
[발명의 명칭]

4-치환된 디하이드로피리도[4,3-d]피리미딘, 이를 포함하는 피부 질환 치료용 또는 통증 완화용 약제학적 조성물 및 당해 화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은, 예를 들면, 외인성 피부염(예 ; 화상, 광알레르기성 피부염, 담마진, 접촉성 피부염, 알레르기성 피부염), 내인성 피부염(예 ; 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 연전상 피부염), 병인이 알려지지 않은 피부염(예 ; 일반적인 박탈성 피부염) 및 염증 증상이 있는 기타의 피부 질환(예 ; 건선) 등을 포함하는 각종 피부병 치료를 위한 국소용 소염제 및 진통제로서 유용한 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물에 관한 것이다.

화학식 1

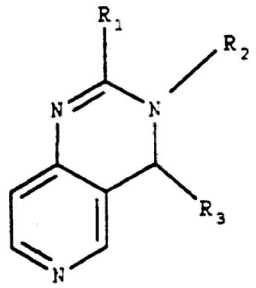


(I)

상기식에서, R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴저급 알킬 또는 아릴이고, R_2는 존재하는 경우, 수소, 저급 알킬, 아릴저급 알킬이며, R_3은 수소, 저급 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이다.

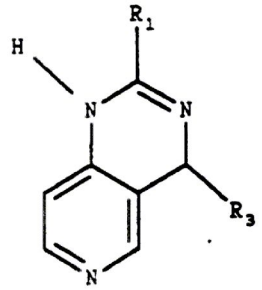
일반식(I)에 나타낸 점선은 임의 결합을 나타낸다. 특히, 일반식(I)의 화합물에는 하기 일반식(II) 및 일반식(III)으로 표시되는 두 그룹의 화합물이 포함된다.

화학식 2



(II)

화학식 3



(III)

명세서 및 첨부된 특허청구의 범위 전반에 걸쳐 기재된 화학식 또는 화학명에는 이성체가 존재할 경우 모든 입체 이성체와 호변 이성체(tautomeric isomer)가 포함된다.

달리 언급하거나 제시하지 않는 한, 하기 정의들이 본 명세서와 첨부된 특허청구의 범위 전반에 적용된다.

저급 알킬이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 그룹을 의미한다. 이러한 저급 알킬의 예로서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸 및 직쇄 펜틸과 측쇄 펜틸 및 헥실이 포함된다.

할로겐이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

아릴이란 용어는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루 오로메틸 그룹으로 임의로 단일 치환된

페닐 그룹을 의미한다.

본 발명의 화합물은 하기 기술된 하나 이상의 합성 단계를 사용하여 제조한다.

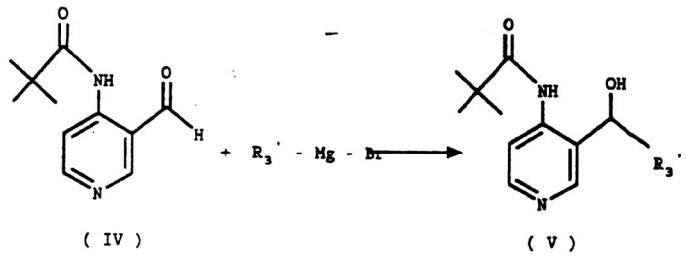
합성 단계 기술에 있어, R_1, R_2 및 R_3는 달리 기술하거나 제시하지 않는 한 각각 상기에서 제시된 의미를 지닌다.

[단계 A :]

일반식(IV)의 화합물을 일반식 R_3'-Mg-Br(여기서, R_3'는 저급 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이다)의 그리나드 시약(Grainland reagent)과 당해 분야의 공지된 통상적인 방법으로 반응시켜 일반식(V)의 화합물을 수득한다.

일반식(IV)의 출발 화합물은 문헌(참조 : Turner. J. Org. Chem. 48 3401(1983)에 기술되어 있다.

화학식 4

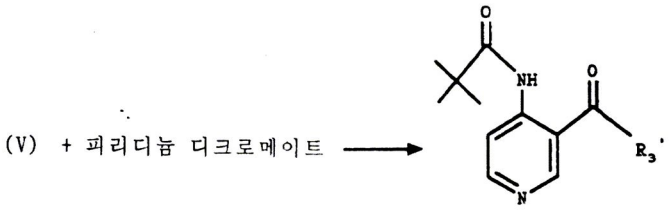


(IV) (V)

[단계 B :]

화합물(V)를 피리디늄 디크로메이트와 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득한다. 이 반응은 통상적으로 약 0 내지 150℃의 온도에서 디메틸포름아미드와 같은 적절한 용매 중에서 수행한다.

화학식 5

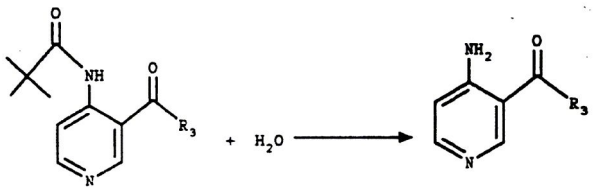


(VI)

[단계 C :]

일반식(VII)의 화합물[이것은 R_3이 저급 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴일 경우 단계 B로부터 수득되며, R_3이 수소일 경우 화합물(IV)와 동일하다]을 가수분해시켜 일반식(VIII)의 화합물을 수득한다. 이 가수분해는 통상적으로 약 20 내지 120℃의 온도에서 저급 알칸올과 같이 적절한 용매에 용해된 수성 NaOH 존재하에 수행한다.

화학식 6

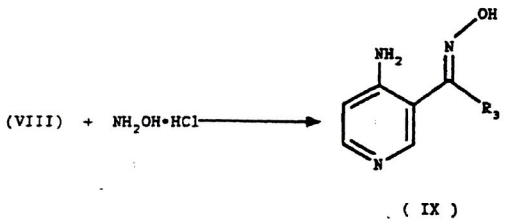


(VII) (VIII)

[단계 D :]

화합물(Ⅷ)을 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 일반식(Ⅸ)의 화합물을 수득한다. 이 반응은 통상적으로 약 20 내지 115℃의 온도에서 피리딘과 같은 적절한 용매의 존재하에 수행한다.

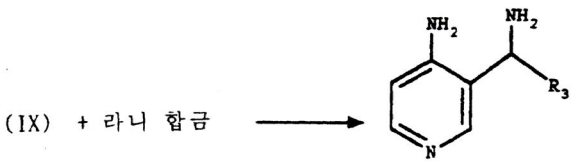
화학식 7



(Ⅸ)

화합물(Ⅸ)는 당해 분야에 공지된 통상적인 방법으로 라니(Raney) 합금을 사용하여 수소화시켜 일반식(Ⅹ)의 화합물을 수득한다. 이 반응에 적절한 라니 합금의 예로는 50:50의 Al/Ni 합금을 들 수 있다.

화학식 8

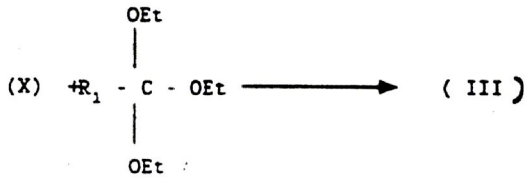


(Ⅹ)

[단계 F :]

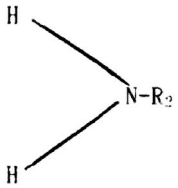
화합물(Ⅹ)를 일반식(Ⅺ)의 오르토 에스테르와 반응시켜 화합물(Ⅲ)을 수득한다. 이 반응은 통상적으로 약 20 내지 120℃의 온도에서 빙초산과 같은 적절한 용매 중에서 수행한다.

화학식 9



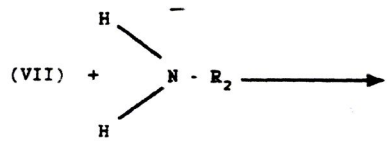
(Ⅺ)

[단계 G :]

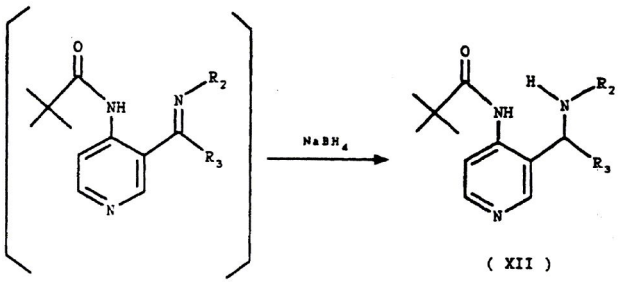


화합물(Ⅶ)을 일반식 의 1급 아민과 반응시켜 상응하는 이민을 수득한 후, 생성된 이민을 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 일반식(Ⅻ)의 화합물을 수득한다. 상기 이민 형성은 약 80 내지 140℃의 온도에서 통상적으로 p-톨루엔설폰산과 같은 적절한 산 촉매 및 크실렌과 같은 적절한 용매를 사용하여 수행한다. 붕수소화나트륨을 사용한 이민의 환원은 통상적으로 약 20 내지 80℃의 온도에서 이소프로판올 및 메탄올의 혼합물과 같은 적절한 매질 중에서 수행한다.

화학식 10



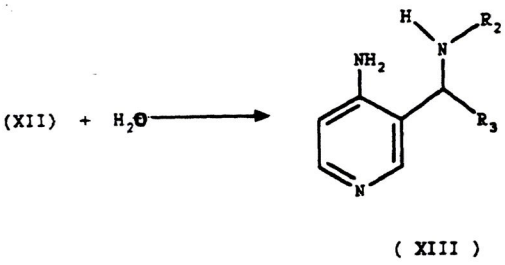
화학식 11



[단계 H :]

화합물(XII)을 단계 C에서와 실질적으로 동일한 방법으로 가수분해하여 일반식(XIII)의 화합물을 수득한다.

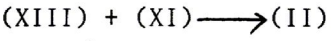
화학식 12



[단계 I :]

화합물(XIII)을 단계 F에서와 실질적으로 동일한 방법으로 일반식(XI)의 오르토 에스테르와 반응시켜 화합물(II)를 수득한다.

반응식 1



본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물은 상기 언급한 것과 같이 다양한 피부질환 치료용의 국소용 제제로서 유용하다. 본 발명의 화합물의 피부병리학적 활성은 하기 방법을 참조하여 확인한다.

[피부병리학적 시험 방법]

[포스포리파제 A_2-유도된 발 부종(PIPE)]

수컷 위스타 랫트(Wistar rat, 100 내지 125g)의 나자 나자(뱀독) 포스포리파제 A_2- 유도된 발 부종을 방지하는 화합물의 효능을 측정한다. PLA_2(3 유니트/발)를 단독으로 또는 0.1M의 시험 화합물과 함께 랫트의 왼쪽 발바닥 하부 부위에 주사한다. 주사 후 즉시 및 투여 2시간 경과 후 발을 수은 조(mercury bath)에 함침하고, 발 변화를 변환기를 통해 기록기상에서 측정한다(표준 : 하이드로코르티손 ED_{50}=0.46M)[참조 ; Giessler, A,J. et al., Agents and Actions, Vol. 10, Trends in Inflammation

Research(1981), p. 195].

[시험관내 포스포리파제 A_2 검정(PLA_2)]

PLA_2 작용을 조절하는 화합물의 효능(제 2위치에서 ^{14}C-디팔미토일 포스파티딜콜린의 ^{14}C- 팔미트산으로의 절단)을 이러한 검정으로 정량화한다. 반응 혼합물은 pH 8.0의 트리스 완충용액(25mM), 염화칼슘(2.0mM), 소 혈청 알부민(0.5mg), 디팔미토일 포스파티딜콜린($8x10^{-5}$M), (^{14}C-팔미토일)디팔미토일 포스파티딜콜린($6x10^{13}$ cpm), 돼지 췌장 PLA_2(3,2 유니트) 및 시험 화합물을 함유한다. 반응은 진탕 배양기에서 37℃에서 수행한다. 반응물은 급냉시키고 내부 표준물을 가하여 샘플 회수를 측정한다. 샘플은 C_{18} 컬럼에 가하여 에탄올로 용출한 다음, 방사능을 측정한다(표준 ; 퀸아크린 $IC_{50}=3.5x10^{-4}$M([참조 : Feyen, J.H.M., et al., Journal of Chromatography 259(1983), pp. 338-340].

[아라키돈산-유도된 귀 부종(AAEE)]

이 검정의 목적은 아라키돈산의 국소 적용에 의해 유도된 마우스 귀 부종을 방지하는 국소 적용된 화합물의 효능을 측정하는 것이다. 암컷 스위스 웹스터 마우스(Swiss Webster mouse)의 양쪽 귀(귀 내부 및 외부에 10μl)에 비히클 또는 시험 화합물(1.0mg/귀)을 국소 투여한다. 30분 후, 모든 그룹의 우측 귀에 아라키돈산(4mg/귀)을 투여하고 좌측 귀에는 비히클만을 투여한다. 추가로 1시간 후에, 마우스를 참수하여 각각의 귀로부터 귀의 펀치(ear punch, 4mm)를 수거한다. 각각의 동물에 대한 좌우의 귀의 펀치 중량의 차이를 측정하여 활성을 검정한다(표준 : 인도메타신 $ED_{50}=1.5$mg/귀)[참조 ; Young, J.M. et al., Invest. Dermatol., 80, (1983), pp 48-52]

[TPA-유도된 귀 부종(TPAEE)]

이 검정의 목적은 TPA(포르볼 12-미리스테이트 아세테이트)의 국소 적용에 의해 유도된 귀 부종을 방지하는 국소 적용된 화합물의 효능을 측정하는 것이다. 암컷 스위스 웹스터 마우스의 우측 귀에(TPA(10μg/귀)를 국소 투여하고 좌측 귀에 비히클을 국소 투여한다. 시험 화합물(10μg/귀)을 양쪽 귀에 적용한다. 5시간 후, 이 동물을 참수시키고 각각의 귀로부터 귀의 펀치(4mm)를 수거한다. 각 동물에 대한 좌우의 귀의 펀치 중량의 차이를 측정하여 활성을 검정한다(표준 : 하이드로코르티손 $ED_{50}=47$μg/귀)[참조 ; J.M. et al., J. Invest. Dermatol 01., 80(1983), pp. 48-52].

본 발명의 일부 화합물에 대한 피부병리학적 활성을 표1에 제시하였다.

[표 1a]

화합물 (0.1M)	PIPE* (0.01 M)	PLA_2* (1.0mg)	AAEE (10μg)	TPAEE
N-[3-[(부틸아미노)-메틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드 디하이드로클로라이드				-45%
α-메틸-α-[4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-메탄올				-46%
N-[3-[1-(페닐메틸아미노)에틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로피온아미드 디하이드로클로라이드			-74%	-44%

[표 1b]

4-아미노-α-메틸-N-(페닐메틸)-3-피리딘메탄아민			-45%
3-[(페닐메틸아미노)메틸]-4-피리딘아민 디하이드로클로라이드		-51%	-79%
α-사이클로헥실-α-[4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-메탄올	-35%	-52%	-55%
(4-아미노-3-피리디닐)-사이클로헥실메탄온 하이드로클로라이드		-82%	-53%
(4-아미노-3-피리디닐)-사이클로헥실 메탄온 옥심 하이드로클로라이드		-99%	-34%

[표 1c]

(4-아미노-3-피리디닐)- 사이클로헥실메탄아민 디하이드로클로라이드	-36%	-68%	-72%	-28%
(4-아미노-3-피리디닐)- 페닐메탄온 옥심 하이드로클로라이드				-32%
(4-아미노-3-피리디닐)- 벤젠메탄아민 디하이드로 클로라이드		-66%		
4-사이클로헥실-1,4- 디하이드로피리도[4,3-d]- 피리미딘 디하이드로클로라이드		-44%		
3,4-디하이드로-4-메틸- 3-페닐메틸피리도-[4,3-d] 피리미딘 디하이드로클로라이드				-55%

[대조군에 대한 부종의 차이]

본 발명의 일반식(Ⅰ)의 화합물은 포유동물의 통증을 완화시키는 효능으로 인해 진통제로서 유용하다. 이 화합물의 활성은 진통에 대한 표준검정 즉, 마우스의 2-페닐-1,4-벤조퀴논 유도된 통증 시험에서 증명된다[참조 ; Proc. Soc. Exptl. Biol. med., 95, 729(1957)]. 표2에는 본 발명의 일부 화합물에 대한 시험 결과와 참조 화합물에 대한 시험 결과가 제시되어 있다.

[표 2a]

진통 활성

화합물	POW 통증 억제율(%)	용량 (mg/kg, s.c.)
α-메틸-α-[4-(2,2-디메틸 프로피온아미도)-3-피리 디닐]-메탄올	89	20
N-(3-아세틸-4-피리디닐)- 2,2-디메틸프로판아미드	34	20

[표 2b]

3-(부틸아미노)메틸-4-피리딘 아민 디하이드로클로라이드	62	20
4-아미노-α-메틸-N-(페닐메틸)-3-피리딘메탄아민	58	20
3-[(페닐메틸아미노)메틸]-4-피리딘아민 디하이드로클로라이드	40	20
α-사이클로헥실-α-[4-(2,2-디메틸프로피온아미드)-3-피리디닐]-메탄올	32	20
3,4-디하이드로-4-메틸-3-페닐메틸피리도-[4,3-d]피리미딘 디하이드로클로라이드	85	20
(참조 화합물)		
프로폭시펜	50	3.9

본 발명의 화합물 유효량은 환자에게 특정의 다양한 방법, 예를 들면, 캡슐제 또는 정제로 경구 투여, 멸균 액제 또는 현탁제 형태로 비경구 투여 및 일부 경우에는 멸균 액제 형태로 정맥내 투여할 수 있다. 본 발명의 유리 염기 최종 생성물은 자체로서 유효하지만, 안정성, 결정화의 편의성, 용해도의 증가 등의 목적을 위해 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 형태로 제형화하여 투여할 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는 데 유용한 산에는 무기산(예 ; 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 및 과염소산)과 유기산(예 ; 타르타르산, 시트르산, 아세트산, 숙신산, 말레산, 푸마르산 및 옥살산)이 포함된다.

본 발명의 활성 화합물은 예를 들면, 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여하거나, 젤라틴 캡슐내에 포함시키거나 정제로 타정할 수 있다. 치료학적 경구 투여를 위해, 본 발명의 활성 화합물을 부형제와 함께 혼입시켜 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭시르제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼제, 츄잉검 등의 형태로 사용할 수 있다. 이들 제제는 활성 화합물을 제제 단위 중량의 0.5% 이상 함유해야 하지만, 특정 형태에 따라 변화될 수 있으며 편리하게는 제제 단위 중량의 4 내지 약 70%일 수 있다. 이러한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 적절한 투여량이 수득되도록 하는 양이다. 본 발명에 따르는 바람직한 조성물 및 제제는 경구 투여 단위 형태가 활성 화합물을 1.0 내지 300mg 함유하도록 제조한다.

정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등에는 또한 다음 성분이 함유될 수 있다 ; 결합제(예 ; 미세 결정성 셀룰로즈, 트라가칸트 고무 또는 젤라틴) ; 부형제(예 ; 전분 또는 락토오즈), 붕해제(예 ; 알긴산, 프로모겔(Primogel), 옥수수전분 등) ; 윤활제(예 ; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스) ; 활탁제(예 ; 콜로이드성 이산화규소) ; 및 감미제(예 ; 슈크로오즈 또는 사카린)또는 향미제(예 ; 페퍼민트, 메틸 살

리실레이트, 또는 오렌지 향미제). 투여 단위 형태가 캡슐제일 경우, 상기 유형의 물질 외에, 액체 담체(예 ; 지방 오일)를 함유할 수 있다. 기타 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 기타 다양한 물질, 예를 들면, 피복물을 함유할 수 있다. 즉, 정제 또는 환제는 당, 쉘락(shellac), 또는 다른 장용 피복제로 피복할 수 있다. 시럽제는 활성 화합물 이외에, 감미제로서 슈크로오즈와 특정의 방부제, 염료, 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다. 이러한 다양한 조성물을 제조하는데 사용 되는 물질은 약제학적으로 순수하고 사용되는 양에서 무독성이어야 한다.

치료학적 비경구 투여를 위해, 본 발명의 활성 화합물을 액제 또는 현탁제 내로 혼입시킬 수 있다. 이들 제제는 상기 활성 화합물을 제제 단위 중량의 0.1% 이상 함유해야 하지만, 이는 제제 단위 중량의 0.5 내지 약 30%의 범위에서 변화될 수 있다. 이러한 조성물중의 활성 화합물의 양은 적합한 투여량이 수득되도록 하는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 투여 단위가 활성 화합물을 0.5 내지 100mg 함유하도록 제조한다.

하기에 나타낸 용량의 본 발명의 화합물을 수컷 래트(male rat)에게 복막내(i.p.)투여함으로써 LD을 측정한다.

화합물	LD.
4-사이클로헥실-1,4-디하이드로피리도[4,3-d]	
피리미딘 디하이드로클로라이드(실시예 16)	≥80mg/kg, IP
3,4-디하이드로-4-메틸-3-페닐메틸피리도[4,3-d]	40mg/kg
피리미딘 디하이드로클로라이드(실시예 17)	80mg/kg, IP

본 발명에 따르는 화합물의 예로서 하기 화합물이 포함된다 ;

4-사이클로헥실-1,4-디하이드로피리도[4,3-d]피리디민 ;

3,4-디하이드로-4-메틸-3-페닐메틸피리도[4,3-d]피리미딘 ;

3-부틸-3.4-디하이드로피리도[4,3-d]피리미딘 ;

1,4-디하이드로-4-페닐피리도[4,3-d]피리미딘 ;

1,4-디하이드로-2,4-디메틸피리도[4,3-d]피미미딘 ;

1,4-디하이드로-4-메틸-2-페닐메틸피리도[4,3-d]피리미딘 ; 및

1,4-디하이드로-4-메틸-2-페닐피리도[4,3-d]피리미딘.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제시되었다.

[실시예 1]

N-[3-[부틸아미노)메틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드 디하이드로클로라이드

톨루엔 150㎖ 중의 N-(3-포르밀-4-피리디닐)-2,2-디메틸-프로판아미드(참조 ; Turner, J. Org. Chem. 48, 3401(1983)(10g), n-부틸아민(7.1g) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.1g)을 물을 제거하면서 환류하에 교반한다. 6시간 후에, 용액을 냉각하고 농축시켜 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 8g을 수득한다. 이소프로판을 100㎖ 및 메탄올 25㎖ 중의 이민 용액(다른 축합산물로부터 수득한 3g과 혼합함)을 80℃에서 1시간 동안 붕수소화나트륨(5g) 과 함께 교반한 후 냉각시키고, 물과 함께 교반하여 에테르로 추출한다. 유기 추출물을 물과 포화 염화 나트륨 용액으로 세척하고 , 건조시킨 후 (무수 $MgSO_4$ 사용), 여과하여 오일로 농축시킨다. 이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로 메탄 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 6.5g을 수득한다. 이 오일을 칼럼 크로마토그래피(알루미나, 에테르)로 정제하여 오일 6g을 수득한다. 분석 샘플을 메탄올/에테르 중의 디하이드로클로라이드 염 2.5g으로 전환시켜 융점이 166 내지 168° 인 결정 2.7g을 수득한다.

$C_{15}H_{25}N_3 \cdot 2HC1$에 대한 원소 분석 :

계산치 : 53.57%C 8.09%H 12.50%N

실측치 : 53.58%C 8.09%H 12.53%N

[실시예 2]

N-[3-[(페닐메틸아미노)메틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드 디하이드로클로라이드

톨루엔 125㎖ 중의 N-(3-포르밀-4-피리디닐)-2,2-디메틸 프로판아미드(10g), 벤진아민(8g) 및 p-톨루엔 설폰산 일수화물(0.1g)을 물을 제거하면서 환류하에 교반한다. 2시간 후 용액을 냉각시키고 농축한 후 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 융점이 105 내지 109° 인 고체 11.3g을 수득한다. 이소프로판올 100㎖ 및 메탄올 25㎖중의 이민(11g)용액을 80℃에서 붕수소화나트륨(5g)과 함께 1시간 동안 교반한 다음 냉각하여, 물과 함께 교반하고 에테르로 추출한다.

유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척시켜 건조시킨 후 (무수 $MgSO_4$ 사용)여과하고 농축시켜 오일 12g을 수득한다.

이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일(이 오일을 메탄올/에테르 중에서 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 융점이 168 내지 170° 인 고체 5.5g을 수득한다)5.5g을 수득한다.

에탄올/에테르로부터 분석 샘플 3.2g을 재결정화시켜 융점이 168 내지 170° 인 결정 3.0g을 수득한다.

$C_{18}H_{23}N_3O \cdot 2HC1$에 대한 원소분석 :

계산치 : 58.38%C 6.80%H 11.35%N

실측치 : 57.95%C 6.83%H 11.21%N

[실시예 3]

α-메틸-α-[4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]메탄올

테르라하이드로푸란 150㎖ 중의 N-(3-포르밀-4-피리디닐)-2,2-디메틸프로판아미드(참조 ; Turner, J. Org. Chem., 48, 3401-3408 (1983))(8g)의 빙냉 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(에테르중의 3.0M, 30㎖)를 가한다. 30분 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액과 함께 교반하고 탄산나트륨으로 염기화하여 에테르로 추출한다.

유기 추출물을 물로 세척하고 염화나트륨 용액으로 포화시켜, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 여과하여 오일로 농축시킨다.

이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 7g을 수득한다.

이 오일을 에테르/헥산으로부터 결정화하여 융점이 100 내지 102° 인 고체 4.5g을 수득한다.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$에 대한 원소분석 :

계산치 : 64.84%C 8.16%H 12.61%N

실측치 : 64.82%C 8.23%H 12.58%N

[실시예 4]

N-(3-아세틸-4-피리디닐)-2,2-디메틸프로판아미드

디메틸포름아미드 100㎖ 중의 α-메틸-α-[4-(2,2-디메틸프로피온 아미도)-3-피리디닐]-메탄올(11g) 및 피리디늄 디크로메이트(26g)의 용액을 20시간 동안 주위 온도에서 교반한 후 물과 함께 교반하여, 탄산나트륨으로 염기화하고 에테르로 추출한다.

유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 건조기킨 후(무수 $MgSO_4$) 여과하여 왁스성 고체 11g으로 농축시킨다.

이 고체를 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 융점이 95° 인 고체 7g을 수득한다.

6g을 헥산으로부터 재결정화하여 융점이 98 내지 100° 인 결정 4.8g을 수득한다.

헥산으로부터 3g을 재결정화하여 융점이 98 내지 100° 인 분석 샘플 2.7g을 수득한다.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : 65.43%C 7.32%H 12.72%N

실측치 : 65.67%C 7.52%H 12.53%N

[실시예 5]

N-[3-[1-(페닐메틸아미노)에틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로피온아미드 디하이드로클로라이드

크실렌 200㎖중의 N-(3-아세틸-4-피리디닐)-2,2-디메틸프로판 아미드(8g), 벤질아민(12g) 및 p-톨루엔 설폰산 일수화물(0.2g)의 용액을 물을 제거하면서 환류하여 교반한다.

18시간 후 이 용액을 냉각하고 농축시킨 후, 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 융점 112 내지 115° 인 고체 9.4g을 수득한다.

이소프로판올 100㎖ 및 메탄올 25㎖중의 이민(9.4g) 용액을 80° 에서 붕수소화나트륨(2.3g)과 함께 2시간 동안 교반한 다음 냉각하고, 물과 함께 교반하고 에틸아세테이트로 추출한다.

유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시킨 후 (무수 $MgSO_4$), 여과하고 농축시켜 오일 9g을 수득한다.

이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 6.3g을 수득한다.

2.3g 일부를 메탄올/에테르 중의 디하이드로클로로라이드 염으로 전환시켜 융점 205° 인 고체 2.3g을 수득한다.

이것을 메탄올/에테르로부터 재결정화하여 융점 207 내지 209° 인 결정 2.2g을 수득한다.

$C_{19}H_{27}C1_2N_3O$에 대한 원소분석 :

계산치 : 59.37%C 7.08%H 10.94%N

실측치 : 56.20%C 6.92%H 10.89%N

[실시예 6]

3-(부틸아미노)메틸-4-피리딘아민 디하이드로클로라이드

메탄올 150㎖ 및 10%의 수성 수산화나트륨 15㎖ 중의 N-[3-[(부틸아미노)메틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸-프로판아미드(7g)의 용액을 16시간 동안 환류하에 교반하고 농축시킨 후, 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 25% 메탄올로 정제하여 오일 4.5g을 수득한다.

이 오일을 메탄올/에테르 중의 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 융점이 258 내지 260° 인 고체 3.7g을 수득한다.

$C_{10}H_{17}N_3 \cdot 2HC1$에 대한 원소분석 :

계산치 : 47.62%C 7.59%H 16.67%N

실측치 : 47.53%C 7.50%H 16.44%N

[실시예 7]

4-아미노-α-메틸-N-(페닐메틸)-3-피리딘메탄아민

n-프로판올 200㎖ 및 10% 수성 수산화나트륨 25㎖ 중의 N-[3-[1-(페닐 메틸 아미노)에틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드(12.2g)의 용액을 16시간 동안 환류하에 교반한 후 냉각하고, 물과 함께 교반하고 에틸 아세테이트/에테르로 추출한다.

이 유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 건조시킨 후 (무수 황산마그네슘) 여과하고 농축시켜 오일 8.7g을 수득한다.

이 오일을 섬광 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 실리카를 통과시켜 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용출시켜 오일 8g을 수득한다.

이 오일을 HPLC를 이용하여 실리카를 통해 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시켜 오일 7g을 수득한다.

다음의 불완전한 시도는 이 오일을 염으로 정제하기 위한 것이며, 재회수된 유리 염기를 HPLC를 이용하여 실리카를 통해 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 재용출하여 오일 5.5g을 수득한다.

3.5g 부분을 메탄올/에테르중의 디말레에이트 염으로 전환시켜 분해온도가 78 내지 80° 인 고체 4.5g을 수득한다.

이 염을 유리 염기로 재전환시켜 고체를 수득하고 이를 50% 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 융점이 107 내지 109° 인 결정 1.9g을 수득한다.

$C_{14}H_{17}N_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 73.97%C 7.54%H 18.49%N

실측치 : 74.17%C 7.57%H 18.40%N

[실시예 8]

3-[(페닐메틸아미노)메틸]-4-피리딘아민 디하이드로클로라이드

메탄올 200㎖ 및 10% 수성 수산화나트륨 20㎖ 중의 N-[3-[페닐 메틸아미노)메틸]-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드(8g)의 용액을 12시간 동안 환류하에 교반한 후 냉각시키고, 물과 함께 교반하고 에틸 아세테이트로 추출한다.

유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 건조시킨 후 (무수 $MgSO_4$ 사용), 여과하고 농축시켜 오일 7g을 수득한다.

이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 25% 메탄올)로 정제하여 오일 3.2g을 수득한다.

이 오일을 메탄올 중의 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 분해 온도가 305 내지 307° 인 결정 2.5g을 수득한다.

$C_{13}H_{17}C_{12}N_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 54.56%C 5.99%H 14.68%N

실측치 : 54.56%C 5.88%H 14.60%N

[실시예 9]

α-사이클로헥실-α-[4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-메탄올

테트라히이드로푸란 100㎖ 중의 N-(3-포르밀-4-피리디닐)-2,2-디메틸프로판아미드(10g)의 빙냉 용액에 사이클로헥실마그네슘 클로라이드(에테르 중의 2.0M 35㎖)를 가한다.

30분 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액과 함께 교반하고, 탄산나트륨으로 염기화하고 에테르로 추출한다.

이 유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하고 농축시켜 오일을 수득한다.

이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 20% 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 6g을 수득한다.

이 오일을 헥산으로부터 결정화하여 융점이 148 내지 150° 인 고체 2.5g을 수득한다.

이 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 융점이 153 내지 155° 인 결정 2.1g을 수득한다.

$C_{17}H_{26}N_2O_2$에 대한 원소분석 :

계산치 : 70.31%C 9.02%H 9.65%N

실측치 : 70.11%C 9.08%H 9.65%N

[실시예 10]

N-[3-(사이클로헥실카보닐)-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드 하이드로클로라이드

피리디늄 디크로메이트(30g)를 α-사이클로헥실-α-[4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-메탄(16g)의 용액에 가하고 수득된 용액을 주위온도에서 16시간 동안 교반한 후 물과 함께 교반하여, 탄산나트륨으로 염기화하고 에틸 아세테이트/에테르로 추출한다.

이 유기 추출물을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시킨 후 (무수 $MgSO_4$ 사용), 여과하고 농축시켜 왁스성 고체 12g을 수득한다.

이것을 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 고체 11g을 수득한다.

이것을 칼럼 크로마토그래피(알루미나, 에테르)로 정제하여 융점이 80° 인 고체 9g을 수득한다.

3g을 에테르 중의 염산염으로 전환시켜 융점 212 내지 215° 인 고체 3g을 수득한다.

이것을 메탄올/에테르(1:40)로부터 재결정화하여 융점 216 내지 218° 인 결정 2.2g을 수득한다.

$C_{17}H_{25}C1N_2O_2$에 대한 원소분석 :

계산치 : 62.85%C 7.76%H 8.63%N

실측치 : 63.25%C 7.67%H 8.61%N

[실시예 11]

(4-아미노-3-피리디닐)사이클로헥실메탄온 하이드로클로라이드

메탄올 100㎖ 및 10% 수성 수산화나트륨 10㎖ 중의 N-[3-(사이클로헥실카보닐)-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드(5.5g)을 대기온도에서 3시간 동안 교반한 후 농축하고, 물과 함께 교반하여 에틸 아세테이트로 추출한다.

이 유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시킨 후(무수 $MgSO_4$ 사용), 여과하고 농축시켜 오일 5g을 수득한다.

이 오일을 섬광 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트)로 정제하여 점성 오일 4g을 수득한다.

이것을 메탄올/에테르 중의 염산염으로 전환시켜 분해온도가 266 내지 270° 인 결정 4.2g을 수득한다.

$C_{12}H_{17}C1N_2O$에 대한 원소분석 :

계산치 : 59.87%C 7.12%H 11.64%N

실측치 : 59.80%C 7.07%H 11.56%N

[실시예 12]

(4-아미노-3-피리디닐)사이클로헥실메탄온 옥심 하이드로클로라이드

피리딘 70㎖ 중의 (4-아미노-3-피리디닐)사이클로헥실메탄온(5g) 및 하이드록실아민 히이드로클로라이드(10g)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후 농축시킨다.

이 잔사를 물과 함께 교반하고 탄산나트륨으로 염기화하고 디클로로메탄으로 추출한다.

이 유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨용액으로 세척한다.

건조시킨(무수 $MgSO_4$ 사용) 유기층을 농축시켜 왁스성 고체 9g을 수득한다.

이 고체를 아세토니트릴로 적정하여 융점이 155 내지 158℃인 고체 4.9g을 수득한다.

3g을 메탄올/에테르 중의 염산염으로 전환시켜 융점이 226 내지 228℃인 고체 2.8g을 수득한다.

$C_{12}H_{18}C1N_3O$에 대한 원소분석 :

계산치 : 56.35%C 7.09%H 16.43%N

실측치 : 56.30%C 7.17%H 16.07%N

[실시예 13]

(4-아미노-3-피리디닐)사이클로헥실메탄아민 디하이드로클로라이드

95% 에탄올 145㎖ 중의 (4-아미노-3-피리디닐)사이클로헥실 메탄온 옥심(6g)의 용액을 라니 합금(10.7g, 50:50 A1/Ni 합금)으로 신속하게 처리한 다음 물 145㎖ 중의 수산화나트륨(11.4g)의 용액으로 처리한다. 이 발열 반응을 환류 냉각기로 조절한다.

이 혼합물을 주위온도로 냉각하고 4시간 동안 교반한다.

라니 니켈 촉매(자연성 ; pyrophoric)를 여과시켜 제거하고 50% 수성 에탄올로 세척한다.

여액을 에탄올로 제거함으로서 농축시키고 수성 잔사를 디클로로메탄으로 추출한다.

이 건조된(무수 $MgSO_4$ 사용) 유기층을 농축시켜 오일 5g을 수득한다.

이것을 환원 시도로 수득된 생성물 0.6g과 합하고 섬광 크로마토그래피를 이용하여 실리카를 통해 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용출시켜 오일 5.0g을 수득한다.

이 오일을 메탄올 중의 디하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후 메탄올을 증발시켜 제거한다.

이 잔사를 아세토니트릴 중의 50% 메탄올로부터 재결정화하여 분해온도가 314 내지 316° 인 결정 4.2g을 수득한다.

$C_{12}H_{21}C1_2N_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 51.80%C 7.61%H 15.11%N

실측치 : 51.78%C 7.45%H 15.03%N

[실시예 14]

(4-아미노-3-피리디닐)페닐메탄온 옥심 하이드로클로라이드

피리딘 150㎖ 중의 (4-아미노-3-피리디닐)페닐메탄온(17g, 페닐 염화마그네슘을 사이클로헥실 염화마그네슘 대신 사용하는 것을 제외하고는 실시예 9, 10 및 11에 기술된 반응 도식을 사용하여 N-(3-포르밀-4-피리디닐)-2,2-디메틸프로판아미드로부터 제조) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(24g)를 2시간 동안 90 내지 95° 에서 교반한 후 냉각 및 농축시킨다.

이 잔사를 물과 함께 교반하고 탄산나트륨으로 염기화하고 디클로로메탄으로 추출한다.

건조된 유기층을 농축시켜 왁스성 고체 20g을 수득한다.

이것을 아세토니트릴로 추출하여 융점이 177 내지 179° 인 고체 13.6g을 수득한다.

여액을 농축시켜 오일 4.3g을 수득한 다음, 섬광 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 실리카를 통해 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출하여 15.4g의 총수율에 대한 생성물 1.8g을 추가로 수득한다.

8g을 다시 섬광 크로마토그래피를 이용하여 실리카를 통해 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출하여 융점이 178 내지 180° 인 고체 6.9g을 수득한다.

4.9g 부분을 메탄올/에테르 중의 염산염으로 전환시켜 분해온도가 238 내지 240° 인 결정 3.3g을 수득한다.

$C_{12}H_{12}C1N_3O$에 대한 원소분석 :

계산치 : 57.52%C 4.84%H 16.83%N

실측치 : 57.72%C 4.69%H 16.76%N

[실시예 15]

(4-아미노-3-피리디닐)벤젠메탄아민 디하이드로클로라이드

95% 에탄올 147㎖ 중의 (4-아미노-3-피리디닐)페닐메탄온 옥심(6g)의 용액을 라니 합금(11g, 50:50 A1/Ni 합금)으로 신속하게 처리한 다음 물 147㎖ 중의 수산화나트륨(11.7g) 용액으로 처리한다.

이 발열반응을 환류 냉각기로 조절한다.

이 혼합물을 주위온도로 냉각시키고 4시간 동안 교반한다.

라니 니켈 촉매(자연성)를 여과시켜 제거하고 50% 수성 에탄올로 세척한다.

여액을 에탄올을 제거함으로써 농축하고 수성 잔사를 디클로로메탄으로 추출한다.

건조된(무수 $MgSO_4$ 사용) 유기층을 농축시켜 왁스성 고체 5g을 수득한다.

이 고체를 섬광 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 실리카를 통해 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용출시켜 융점이 108 내지 110° 인 고체 4.2g을 수득한다.

이 고체를 메탄올 중의 디하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 다음 메탄올을 증발시켜 제거한다.

이 고체 잔사를 아세토니트릴 중의 50% 메탄올로부터 재결정화하여 분해온도가 280 내지 282° 인 결정 3.7g을 수득한다.

$C_{12}H_{15}C_{12}N_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 52.95%C 5.56%H 15.44%N

실측치 : 52.94%C 5.47%H 15.35%N

[실시예 16]

4-사이클로헥실-4,4-디하이드로피리도[4,3-d]피리디민 디하이드로 클로라이드

트리에틸 오르토포르메이트 30㎖ 및 빙초산 10㎖ 중의 (4-아미노-3-피리디닐)사이클로헥실메탄아민(4.7g)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반한 후 냉각하고 농축시킨다.

이 잔사를 물과 함께 교반하고 탄산나트륨으로 염기화한다.

이 생성물을 디클로로메탄으로 추출한다.

건조된 (무수 황산마그네슘 사용) 유기층을 농축시켜 오일 6g을 수득한다.

이 오일을 우선 디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 이어서 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 섬광 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 용출함으로서 점성 오일 4.6g을 수득한다.

이 오일을 에테르성 염화수소를 사용하여 메탄올 중의 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 분해온도가 260 내지 262° 인 결정 4g을 수득한다.

$C_{13}H_{19}C1_2N_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 54.17%C 6.64%H 14.58%N

실측치 : 53.76%C 6.60%H 14.39%N

[실시예 17]

3,4-디하이드로-4-메틸-3-페닐메틸피리도[4,3-d]피리미딘 디하이드로 클로라이드

트리에틸 오르토포르메이트(25㎖) 및 빙초산(8㎖)중의 4-아미노-α-메틸-N-(페닐메틸)-3-피리딘메탄아민(3g)의 용액을 100 내지 105° 에서 1시간 동안 교반한 후 냉각하고 농축시킨다.

이 잔사를 물과 함께 교반하고, 탄산나트륨으로 염기화한 후 디클로로메탄으로 추출한다.

건조된 (무수 황산마그네슘) 유기층을 여과하고 농축시켜 오일 2.4g을 수득한다.

이 오일을 섬광 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 우선 에틸 아세테이트로 이어서 에틸 아세테이트 중의 10% 메탄올로 실리카를 통해 용출시켜 오일 2.1g을 수득한다.

이 오일을 메탄올/에테르 중의 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 고체 2.1g을 수득한다.

이것을 메탄올/에테르로부터 재결정화하여 분해온도가 244 내지 246° 인 결정 1.8g을 수득한다.

$C_{15}H_{17}C1_2N_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 58.07%C 5.52%H 13.55%N

실측치 : 57.78%C 5.68%H 13.35%N

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.