

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 211/90
C07D 401/04

(45) 공고일자 1995년03월 14일
(11) 공고번호 특허1995-0002154

(21) 출원번호	특 1988-0700205	(65) 공개번호	특 1988-0701228
(22) 출원일자	1988년02월 26일	(43) 공개일자	1988년07월 26일
(86) 국제출원번호	PCT/EP 87/000335	(87) 국제공개번호	WO 88/00187
(86) 국제출원일자	1987년06월 25일	(87) 국제공개일자	1988년01월 14일

(30) 우선권 주장 20965 A/86 1986년06월 27일 이탈리아(IT)
(71) 출원인 베링거 만하임 에스. 피. 에이 마시밀리아노 판체라, 세르기오 토그넬라
이탈리아공화국 아이-20126 밀란 비아 에스 우구존 5

(72) 발명자 간돌피 카르멜로 에이.
이탈리아공화국 아이-20126 밀란 비아 에스 우구존 5
프리게리오 마르코
이탈리아공화국 아이-20126 밀란 비아 에스 우구존 5
스피넬리 실바노
이탈리아공화국 아이-20126 밀란 비아 에스 우구존 5
토파네티 오도아르도
이탈리아공화국 아이-20126 밀란 비아 에스 우구존 5
토그넬라 세르기오
이탈리아공화국 아이-20126 밀란 비아 에스 우구존 5

(74) 대리인 장수길

심사관 : 정진수 (책자공보 제3895호)

(54) 2-(아미노알킬티오)메틸-1,4-디히드로피리딘의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

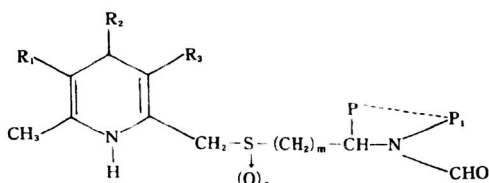
[발명의 명칭]

2-(아미노알킬티오)메틸-1,4-디히드로피리딘의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명의 목적은 2-(포르밀아미노알킬티오)-1,4-디히드로피리딘, 그의 제조방법 및 이 화합물을 함유하는 제약 조성물이다.

본 발명의 목적 화합물은 하기 일반식(I)을 갖는다.



상기 식중, -R₁은 -COCH₃, C₆H₅, CN 또는 NO₂기, -COOR_a기[여기서, R_a는 수소, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬로서, 임의로 1개 이상의 C₁-C₆알콕시기 및(또는) 구조식 -NR₄R₅의 2급 아미노기(여기서, R₄ 및 R₅는 동일하거나 또는 상이한 것으로서, C₁-C₆알킬, 페닐, 벤질이거나, 또는 질소 원자와 함께 임의로 다른 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성함)를 함유할 수 있음]이고, -R₂는 비치환되거나 또는 1개 이상의 C₁-C₆알킬, 할로겐, 니트로, 시아노, C₁-C₆알콕시카르보닐, C₁-C₆알킬티오, C₁-C₆알킬술피닐로 치환된

페닐 고리, 펜타플루오로페닐, α -또는 β -나프틸, 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리, α -벤조[2,3-b]-1,4-디옥산- α -일, α -벤조푸록사닐이고, $-R_3$ 는 COORa기(여기서, Ra는 상기 정의한 바와 같음)이고, $-P$ 는 수소, $-(CH_2)_p-W$ 및 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 되는 군중에서 선택되고, $-N-P_1$ 은 1급 또는 2급 아미노기의 잔기로서, P_1 은 수소, C_1-C_6 저급 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 $-(CH_2)_p-W$ 로 되는 군중에서 선택되고, $-P$ 는 P_1 및 P_1 이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성할 수 있고, $-W$ 는 히드록시메틸, 포르밀옥시메틸, CO_2R [여기서, R은 수소 또는 C_1-C_4 저급 알킬, CN, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, C_3-C_7 시클로알킬 고리, 페닐고리(1개 이상의 할로겐 또는 C_1-C_3 -알콕시기에 의해 임의로 치환됨)임]로 되는 군중에서 선택되고, $-m$ 은 1 내지 3의 정수이고, $-n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수이며, $-p$ 은 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

또한, 제약상 허용되는 염 및 광학 대칭체, 즉, 에난티오머, 가능한 기하 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 그의 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다.

알킬, 알케닐, 알콕시 및 알카노일옥시기들은 분지쇄 또는 직쇄기이다.

할로- C_1-C_6 알킬기는 트리할로- C_1-C_6 알킬, 특히 트리플루오로메틸이 적합하다.

할로- C_1-C_4 알콕시기는 $-OCHF_2$ 가 적합하다.

C_1-C_6 알킬기는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 t-부틸이 적합하다.

아릴기는 페닐이 적합하다.

C_3-C_5 알케닐기는 알릴이 적합하다.

C_3-C_5 알킬닐기는 프로파르길이 적합하다.

C_3-C_7 시클로지방족기는 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이 적합하다.

모노알킬 아미노기는 메틸-, 에틸-, 이소프로필- 또는 벤질-아미노기가 적합하다.

C_1-C_3 알콕시는 메톡시 또는 이소프로폭시가 적합하다.

C_1-C_3 알킬티오는 메틸티오 또는 이소프로필티오가 적합하다.

C_1-C_4 알콕시카르보닐은 메톡시-, 에톡시- 또는 ter-부톡시-카르보닐기가 적합하다.

R_2 가 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리인 경우, 이 고리는 피리딘, 푸라닐 또는 티에닐이 적합하다.

제약상 허용되는 비독성 염으로는 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, (저급)알킬황산염, (저급)알킬 및 아릴 술폰산염, 인산염, 황산염, 말레산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 시트르산염 및 당업계에서 통상적으로 사용하는 기타 염을 들 수 있다.

경우에 따라서 사용하는 산을 변화시켜서 얻는 염은 증가된 안정도, 증가된 용해도, 감소된 용해도, 용이한 결정화, 불쾌한 맛이 없음 등으로 인해 특별한 잇점을 갖지만, 유리 염기의 주요 생리적 작용에 대해 모두 보조적인 것으로서, 이것은 염의 제조에 사용하는 산의 특성과는 무관하다.

본 발명의 화합물 중 적합한 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다. 즉, 4-(3-니트로페닐), (3-클로로페닐), (3-시아노페닐), (3-메톡시페닐), (4-플루오로페닐), (3-메틸티오페닐), (α -벤조[2, 3-b]-1,4-디옥산- α -일), (2-플루오로-5-메틸티오페닐)-2-(2-포르일아미노에틸티오) 메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘.

2-(2-포르일아미노-2-페닐에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘의 부분 입체 이성질체.

2-(N-포르일-피롤리딘-2-일

메틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘의 부분 입체 이성질체.

- 2-(2-포르일아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-(2-N, N-디메틸아미노)에톡시카르보닐-4-(m-클로로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘.

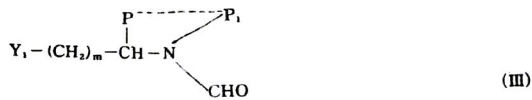
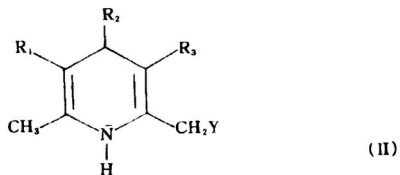
- 2-(2-포르일아미노에틸티오)메틸-3-에톡시에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(3-메틸티오페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.

- 2-[2-N-(2-시아노에틸)-N-포르일아미노에틸티오]메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.

- 2-(2-포르일아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-(2-N-메틸-N-벤질아미노)에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.

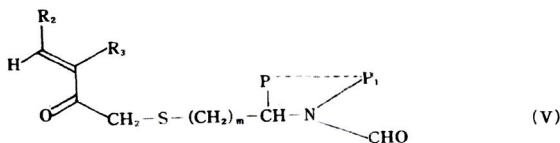
본 발명의 화합물을 다음과 같은 방법에 의해 얻는다.

a) 하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시켜서 티오에테르 결합을 형성



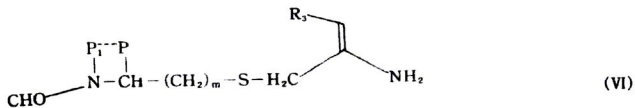
(식중, R_1 , R_2 , R_3 , m , P , $N-P_1$ 은 상기 정의한 바와 같고, $-Y$ 또는 Y_1 는 티올 또는 차폐시킨 티올, 예를 들면 티오 C_2-C_{12} 알카노일 에스테르 또는 티오우로늄염 $-S-(C=NR_6)NR_7R_8^{(+)}y_2^{(-)}$ 이고, 다른 하나는 염소, 브롬, 요오드, 트리플루오로메탄 술폰산염, 알킬- 또는 아릴술폰산염과 같은 공지된 이탈기이고, $-R_6$, R_7 , R_8 은 동일하거나 또는 상이한 것으로서, 수소 또는 C_1-C_4 알킬기이며, $y_2^{(-)}$ 는 제약상 허용되는 음이온임)

b) 하기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(V)의 알킬리덴 화합물을 사용하여 고리화



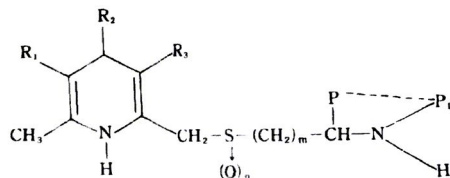
(식중, R_1 , R_2 , R_3 , P , NP_1 , m 은 상기 정의한 바와 같음)

c) 하기 일반식(VI)의 화합물을 하기 일반식(VII)의 알킬리덴 화합물을 사용하여 고리화



(식중, R_2 , R_3 , P , NP_1 및 m 은 상기 정의한 바와 같으며, R 은 CO_2Ra , CN , $COCH_3$, COC_6H_5 가 적합함).

d) 하기 일반식(VIII)의 화합물의 포르밀화



(식중, R_1 , R_2 , R_3 , P , P_1 및 n 은 상기한 바와 같음).

상기 반응 a)-d)는 임의로 산화, 염화, 이성질체의 분리 등과 같은 추가 공정시킬 수 있는 일반식(I)의 화합물을 제공한다.

일반식(II)의 화합물과 일반식(III)이 화합물간의 티오에테르화 반응은 염기 존재하에, -20° 내지 $+60^\circ C$ 범위의 온도에서, 불활성 용매 중에, 거의 등몰량의 시약을 사용하여, 당업계에서 공지된 바와 같이 행할 수 있다.

적합한 용매는 알코올, 아마이드, 설펜 또는 시클릭 에테르, 케톤 에스테르, 할로겐화 탄화수소 군중에서 선택될 수 있는 한편, 염기는 알칼리 금속 또는 알칼리토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 알코올 레이트, 수소화물, 아마이드 또는 유기 염기(예, 트리에틸아민, 피리딘 등)일 수 있다.

n 이 1 또는 2인 일반식(I)의 화합물을 얻기 위한, $n=0$ 인 일반식(I) 화합물의 티오에테르 결합의 선택적 산화는 -30°C 내지 실온에서, 에틸 아세테이트, 에틸 포르메이트, 디클로로메탄, 1, 2-디클로로에탄, 클로로포름 또는 그의 혼합물과 같은 불활성 용매 중에서, 과벤조산, m -클로로-과벤조산, 과요오드산, 모노과프탈산, 과아세트산, 과포름산 또는 과옥시트리플루오로아세트산과 같은 과산 1몰 당량 이상과 반응시켜서 행한다. 반응은 0°C 이상에서 행하는 것이 적합하다. $n=1$ 인 일반식(I)의 화합물은 과산 1몰 당량을 사용하여 얻는 한편, 과산 2몰 당량 이상을 사용하면 $n=2$ 인 화합물을 얻는다.

일반식(IV)와 (VI)의 엔아미노유도체를 각각 일반식(V)와 (VII)의 에틸렌유도체로 고리화시키는 것은 에프. 브로디(F. Brody) 및 피. 알. 루비(P. R. Ruby)의 "Pyridines and its derivatives", 제1부, 제355-533페이지[에이. 바이스벤거-인터사이언스(A. Weissbenger-Interscience), 뉴욕 1960년]에 기재된, 공지의 한트쯔쉬(Hantzsch) 반응이다.

일반식(VIII)의 화합물의 포르밀화 반응은 공지의 기술을 사용하여, 예를 들면 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드와 같은 불활성 용매 중에서 포름산 5-10몰 과량으로 처리하고, 혼합물을 70° 내지 120°C 범위의 온도에서 18시간 동안 가열함으로써 행할 수도 있다.

다른 방법으로서, 일반식(VIII)의 아미노 화합물은 테트라히드로푸란, 벤젠, 에틸아세테이트, 디메틸포름아미드 또는 그의 혼합물과 같은 불활성 건조 용매 중에서 적어도 0.1몰 과량의 N -포르밀-이미다졸과 반응시키며, 적합한 반응 조건은 실온 내지 5°C 에서 10분 내지 1-2시간 동안의 시간이다.

다른 방법으로서, 일반식(VIII)의 화합물의 염(브롬화수소산염, 질산염, 황산염, 또는 에미황산염)은 60° 내지 90°C 범위의 온도에서, 수분 내지 3시간 동안 과량의 포름아미드와 반응시킨다.

광학적 분할 공정은 n 은 0 또는 2인 일반식(I)의 화합물에서 행하는 것이 적합한 한편, n 이 1인 키랄 화합물은 n 이 0인 대칭체를 산화시켜서 얻는 것이 적합하다.

광학적 분할 공정은 화합물(I)의 부분 입체 이성질체 유도체에서 행한다. 예를들면, 광학적으로 순수한 산 또는 염기를 갖는 화합물(I)의 부분 입체 이성질체 염은 공지된 염화 방법에 의해 제조할 수 있으며, 임의로 광학 분할시킬 수 있다. R_a 가 아미노기를 함유할 경우, 광학적으로 순수한 산을 사용하는 한편, R_a 가 수소인 경우, 광학 활성이 있는 염기를 사용하여, 분할 공정후에 일반식(I)의 광학적으로 순수한 산을 얻는데, 이 화합물은 공지된 방법에 의해 임의로 에스테르화시킬 수 있다. 반면에, 일반식(I)의 라세믹 산은 광학적으로 순수한 알코올로 에스테르화시킬 수 있으며, 얻어진 부분 입체 이성질체 알코올은 결정화 또는 크로마토그래피법에 의해 임의로 분할시킬 수 있다. 얻어진 광학적으로 순수한 에스테르는 공지된 방법에 의해 산 또는 에스테르(I)로 변형시킬 수 있다.

Y 가 할로겐인 일반식(II)의 화합물은 1985년 8월 6일자의 이탈리아공화국 출원 제21875 A/85호에 기재되어 있으며, y 가 티올 및(또는) 차폐시킨 티올기인 일반식(IV)의 화합물은 PCT/EP 86/00445호에 기재되어 있다.

공지되지 않은 경우, 일반식(III)의 화합물은 공지되고, 안전하며 저렴한 방법을 사용하여 시판용 화합물로부터 쉽게 제조할 수 있다.

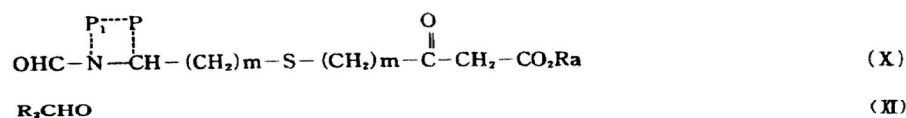
화합물(III)의 일반적인 공급원은 아미노알코올(IX)이며, 상기 알코올은 시판되거나, 또는 대응하는 아미노-카르복시 에스테르 또는 락탐을 환원시켜서 제조한다.



상기 식중, m , P , P_1 은 상기 정의한 바와 같다.

일반식(IX)의 화합물은 포르밀화 및 알코올기의 티올기로의 변형과 같은 공지된 방법에 의해 화합물(III)으로 쉽게 전환된다.

일반식(V)의 화합물은 하기 일반식(X)의 화합물로부터, 하기 일반식(XI)의 알데히드를 사용하는 크노에베나겔(Knoevenagel) 축합에 의해 제조되는 한편, 일반식(VII)의 화합물은 일반식(X)의 화합물을 암모니아 또는 암모늄염과 반응시켜서 제조한다.



상기 식중, P , P_1 , X , m , R_a 및 R_2 는 상기 정의한 바와 같다.

일반식(X)의 화합물은 예를 들면, 4-클로로-3-옥소-부탄산을 사용하여 일반식(III)의 화합물의 티오에테르화 반응을 통해 제조한다.

일반식(IV) 및 (XI)의 화합물은 공지되었거나 또는 쉽게 구입할 수 있다.

2-포르밀아미노 에틸티오-4-(m -니트로페닐)-3-카르보메톡시-5-카르보메톡시-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘과 같은 본 발명의 포르밀아미노알킬 티오메틸 유도체는 의식있는 SH중 위에서 1일 1회 경구로 시험할 경우, 매우 낮은 복용량(예, 0.2mg/kg /경구)에서 현저한 장기 지속적 혈압 강하 활성(antihypertensive activity)과 함께 민감한 실험동물(예, 개)에서 낮은 경구 급성 독성 및 고 내성과 같은 독특한 특성을 나타낸다.

혈압 강하 효과는 시험된 복용량 범위, 예를 들면 0.05 내지 0.08mg/kg 에서 복용량과 관련된다. 투여한 복

용량에 비례하는, 최대 혈압 강하 효과는 투여 5-7시간 후에 일어나며, 혈압은 적어도 추가 4-5시간 동안 감소된 수준에서 유지된다.

혈압 강하 효과의 점진적인 개시는 동일한 실험 모델에서 다른 혈압 강하제, 예를 들면 히트랄라진 및 다수의 디히드로피리딘과 같은 것으로 처리한 후에 종종 관찰되는 반사 타치카르디아(tachicardia)와 연관되어 있는 것 같지는 않다.

이와 대조적으로, 정압성 의식있는 쥐에게 동일한 화합물을 동일한 복용량 범위로 1일 경구 투여한 후, 평균 혈압과 심장박동수의 실질적인 변경은 관찰되지 않는다.

0.1 내지 0.8mg/kg의 복용량 범위를 사용하여 1일 경구 투여 처리한 2주 후, 복용량과 관계된 평균 혈압의 점진적인 감소도 또한 처리한 의식있는 SH중-쥐에서 관찰된다.

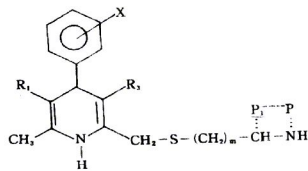
0.2-0.4mg/kg의 복용량은 평균 혈압을 24시간 동안 낮은 수준으로 점진적으로 안정화시키는데 충분하다. 약물학적 치료의 중단은 급성 고혈압성 반동 효과와 결합되지는 않지만, 2-3일 후, 평균 혈압은 점진적으로 초기값으로 상승한다.

이와 유사한 약물학적 프로파일은 일반식(III)의 다수의 2-아미노 알킬티오-메틸-1, 4-디히드로피리딘에 의해 공유된다. 일반적으로, 이들은 의식있는 SH중 쥐에서 경구로 시험할 경우, 효과적인 혈압 강하제이며, 이들 물질 중 다수가 경구 또는 복강내 경로에 의해 쥐에서 낮은 LD₅₀을 나타내는 사실과는 무관하게, 수컷 및 암컷 정상압 쥐에서 항한 아만성 독물 연구에서 내성이 양호함이 증명되었다.

급성 독성 연구의 대표적인 결과를 표1에 기재하였다. 의식있는 SH중 쥐(200-250g/체중)에서 경구로 시험한 동일한 물질은 화합물 1, 4, 21, 20, 31(10 내지 25mmHg의 범위에 해당하는 혈압), 2, 5, 6, 7, 10, 11, 12(85mmHg 이상의 혈압)를 제외하고는 1.6mg/kg에서 약 30-80mmHg의 평균 혈압의 최대감소를 나타내는 반면, 화합물 16d는 3.2mg/kg에서 실질적으로 불활성이다.

그러나, 화합물 11 및 15를 1.5mg/kg/일(거환(巨丸)투여)양으로 경구 처리한 수컷과 암컷 비이글(beagle)종 개들은 처리한지 3일 후에 죽었다.

[표 1]



	R ₁	R ₂	X	m	P ₁ -P ₂ CH-NH	쥐에서 LD ₅₀ mg/kg	
						경구	복강내
1	CO ₂ Me	CO ₂ Et	H	1	CH ₂ NH ₂	33	31
2	CO ₂ Me	CO ₂ Et	2-CF ₃	1	CH ₂ NH ₂	2	2
3	CO ₂ Et	CO ₂ Et	2-CF ₃	1	CH ₂ NH ₂	9	5
4	CO ₂ Me	CO ₂ Et	2-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	3	2
5	CO ₂ Et	CO ₂ Et	2-Cl	1	CH ₂ NH ₂	12	9
6	CO ₂ Me	CO ₂ Et	2-Cl	1	CH ₂ NH ₂	5	4
7	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-Cl	1	CH ₂ NH ₂	40	23
8	CO ₂ Me	CO ₂ Et	2-SCH ₃	1	CH ₂ NH ₂	8	5
9	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-CF ₃	1	CH ₂ NH ₂	40	23
10	CO ₂ Et	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	21	20
11	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	52	22
12	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	1	CH ₂ N(CH ₃) ₂	38	25
13	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	21	8
14	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	1	CH ₂ NH-C ₆ H ₅	23	12
15	CO ₂ Et	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH ₂ NH-C ₆ H ₅	40	39
16a	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	1		17	7
16b						39	25
6c						55	27
6d						1000	1000
17	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	2	CH ₂ NH ₂	22	16
18	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	3	CH ₂ NH ₂	11	4
19	CO ₂ Et	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH ₂ NH-(CH ₂) ₂ CN	95	54
20	CO ₂ Et	CO ₂ Me	3-NO ₂	1	CH ₂ NH-(CH ₂) ₂ CN	63	35
21	CO ₂ Et	NO ₂	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	451	108
22	CO ₂ Et	CN	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	611	82
23	CO ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ CH ₂ N-CH ₃	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	91	32
24	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	53	25
25	CO ₂ Me	CO ₂ Me	3-NO ₂	1	CH ₂ NH ₂	53	25
26	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-OCH ₃	1	CH ₂ NH ₂	82	59
27	CO ₂ Me	CO ₂ Et	4-F	1	CH ₂ NH ₂	46	28
28	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-CN	1	CH ₂ NH ₂	34	43
29	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH(NH ₂) C ₆ H ₅	77	46
30	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH-NH ₂ CH ₃	42	50
31	CO ₂ Me	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH-NH ₂ CH ₂ OH	371	87
32	CO ₂ Et	CO ₂ Et	3-NO ₂	1	CH-NH ₂ CO ₂ Et	763	354

일반식(VIII)의 화합물 중 아미노기(예를 들면, 화합물 11, 15의 2-아세틸아미노 또는 2-벤조일아미노 유도체)의 아실화는 쥐에서 급성 독성을 감소시키나, 일반적으로 SH중 쥐에서 장기 지속적 혈압강하 작용은 상실되며, 그러한 화합물은 평균 혈압치를 24시간 동안 낮은 수준으로 안정화시키기 위해 거의 1일에 2회 투여를 필요로 한다. 놀랍게도, 본 발명의 2-포르밀 아미노-알킬-티오 메틸-1, 4-디히드로피리딘은 장기 지속적 혈압강하 효과 및 낮은 급성 독성을 나타낼 뿐 아니라(예를 들면, 2-포르밀-아미노-에틸-티오 메틸-4-(m-니트로페닐)-3-카르보에톡시-5-카르보에톡시-4-m-니트로페닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘은 쥐의 경구 및 복강내 투여 각각에서 LD₅₀이 200 및 150mg/kg을 나타냄), 개에 있어서 양호한 내성이 있다. 본 발명의 후자의 물질을 5-12.5mg/kg/일(거한 투여) 만큼 높은 복용량으로 경구 처리한 수컷 및 암컷 비이글종 개들은 처리 2주 후에 죽지 않는다.

표 1의 일반식(VIII)의 화합물에서 측쇄 아미노기를 N-포르밀화시킨 후, 쥐에 있어서 5 내지 12배의 급성 독성 감소가 관찰된다. 예를 들면, 화합물 8의 N-포르밀화는 쥐에 있어서 LD₅₀(경구)을 8mg/kg에서 90mg/kg으로 증가시킨다.

또한, K⁺-소극(消極)시킨 쥐의 대동맥 스트립에서 칼슘 이온의 농도를 증가시킴으로써 유발되는 "시험관 내" 수축 작용을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 티.고드프라인드(T. Godfraind) 등의 방법에 따라서 시험하였다(Arch. Int. Pharmacodyn. 172, 235, 1968 참조). 화합물 11과 그의 N-아세틸 및 N-포르밀 유도체를 사용하는 이들 연구의 대표적인 결과를 표 2에 기재하였다.

[표 2]

3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-m-니트로페닐-1,4-디히드로피리딘	K ⁺ 소극시킨 쥐의 대동맥 스트림에서 Ca ⁺⁺ 농도증가에 의한 수축 응답의 억제 상이한 배양시간 후의 IC ₅₀ (약물 농도)	
	2-5분	2-3시간
라세미 2-아미노-에틸-티오에틸 (부마르산염으로서)	4.15.10 ⁻⁷	9.10.10 ⁻¹⁰
(+) 대칭체	5.10 ⁻⁸	1.1.10 ⁻⁷
(-) 대칭체	1.7.10 ⁻⁷	2.3.10 ⁻⁹
라세미 2-아세틸아미노-에틸-티오에틸	1.1.10 ⁻⁸	8.5.10 ⁻⁹
(+) 대칭체	2.10 ⁻⁸	1.67.10 ⁻⁷
(-) 대칭체	4.1.10 ⁻⁸	7.49.10 ⁻¹⁰
라세미 2-포르밀아미노에틸티오에틸	1.62.10 ⁻⁸	8.06.10 ⁻¹⁰
(+) 대칭체	10 ⁻⁸ .10 ⁻⁸	5.3.10 ⁻⁷
(-) 대칭체	1.07.10 ⁻⁸	7.10 ⁻¹⁰
니페디핀	2.7.10 ⁻⁸	2.7.10 ⁻⁸

기재된 결과는 보다 양호한 억제 작용(10⁻⁷ 내지 10⁻¹⁰ 범위의 ID₅₀)이 단기 배양시간 후(10⁻⁵ 내지 10⁻⁹ 범위의 ID₅₀)보다, 시험된 조직 제제를 사용하는 장기 배양 시간 후에 관찰될 수 있는 한편, 표준 화합물 니페디핀의 행동은 배양시간과 관계없음을 확인하였다.

N-아세틸 화합물의 단기 지속적 혈압 강하 효과와 화합물 11과 그의 N-포르밀 유도체의 장기 지속적 혈압 강하 효과는 현재의 지식을 기초해서는 쉽게 설명할 수 없는 현상인, 가정된 Ca-길항 효능 및 평활근 이완 능력과 관련된 "시험관 내" 실험 결과와는 상관 관계가 없는 것 같다.

이러한 면과는 무관하게, 개에 있어서, 낮은 급성 독성 및 증가된 내성과 결합된 구체적인 혈압 강하 효과, 그의 점진적인 개시, 장기 지속적 작용은, 본 발명의 화합물이 인체 및 수의 치료에서 상이한 원인의 고혈압 상태의 치료 및, 심장 혈관 질환과 관상 질환의 치료 및 예방에 유용하다는 증거를 제공한다.

인체 및 수의학적 치료에서 목적하는 효과를 얻기 위해서, 본 발명의 화합물은 예를 들면 정맥내, 피하 또는 근육내 주사에 의해, 직장내 주입에 의해 비경구로 또는 경구로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 순수한 형태로 또는 제약 조성물의 형태로 투여할 수도 있다.

적합한 제약 조성물의 체형은 "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" [미합중국, 해크 퍼블리싱 코.(Hack Publishing CO.) 출판]에 기재된 것과 같은 당업계에서 공지된 기술에 의하여 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물을 혈압 강하 약품으로 사용할 경우, 복용량은 고혈압의 심한 정도 및 투여 방식에 따라서 변할 수 있다.

투여하는 유효 성분의 양은 경구 방식으로는 1mcg/kg/die 내지 1mg/kg/die, 적합하기로는 5mcg/die 내지 0.1mg/kg/die에서 변화시키며, 비경구 방식으로는 0.1mcg/kg/die 내지 0.5mg/kg/die, 적합하기로는 0.5mcg/kg/die 내지 0.2mg/kg/die에서 변화시킬 수 있다.

경구 투여용 복용량에는 예를 들면 500mcg 내지 10mg의 유효성분을 함유시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 1일 1회 투여할 수 있으나, 적어도 어떤 경우에는 보다 더 간격을 두거나 또는 반복된 투여가 더 적합할 수 있으며, 환자의 증상 및 투여 방식 또는 복용량에 따라서 변화시킬 수 있다.

경구 투여용으로, 본 발명의 화합물은 캡슐제, 환제, 정제, 분말제, 액제, 현탁액제 또는 에멀전제와 같은 고상 또는 액상 제제로 제제화시킬 수 있다.

비경구 투여용으로, 본 발명의 화합물을 물 또는 오일과 같은 멸균 액상물일 수 있는 부형제와 함께, 생리적으로 허용되는 희석액중에 다른 부형제를 첨가하거나 또는 첨가하지 않고, 용해 또는 현탁시킨 주사 용제형으로 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 통상적인 부형제와 혼합시킨 좌약 형태로 직장내 방식으로 투여할 수도 있다.

본 발명에 의한 화합물의 적합한 투여 방식은 경구 방식이다.

본 발명을 다음의 비제한적 실시예에 의해 구체적으로 설명하며, 여기에서 약어 EtOH, DME, MeOH, THF, Et₂O, AcOEt, AcOH는 각각 에탄올, 디메톡시에탄, 메탄올, 테트라히드로푸란, 에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세트산을 의미한다.

[제조예 1]

포름아미드(20mℓ)중에 용해시킨 시스테아민 염산염(20g)의 교반 용액을 75° -80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, NH₄Cl 석출물을 여과시키고, 소량의 포름아미드로 세척하였다. 이어서, 포름아미드 중에 용해시킨 N-포르밀 시스테아민(약 18g)의 용액을 EtOH(160mℓ)로 희석시키고, 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기에서 교반 하에, 20% NaOH 수용액(170mℓ) 및 EtOH(20mℓ)중에 용해시킨 에틸-4-클로로-3-옥소-부타노에이트(28.4g)의 용액으로 처리하였다. 30분 후, 혼합물을 물(2000mℓ)에 붓고, AcOEt(3×200mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 NaH₂PO₄ 포화용액(3회×50mℓ), H₂O(3회×100mℓ)로 세척하

고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 진공 중에서 증발 건조시켜서 오일로서 에틸 4-(2-포르밀아미노에틸티오)-3-옥소-부타노에이트 40.5g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (TMS) : 1.10-1.30(3H, t), 2.20-2.60(4H, m), 3.40-4.10(6H, m), 6.60(1H, m), 8.10(1H, s).

동일한 방법으로, 메틸 메톡시에틸 4-클로로-3-옥소부타노에이트를 사용하여, 대응하는 메틸 및 메톡시에틸 4-(2-포르밀아미노에틸티오)-3-옥소-부타노에이트를 제조하였다.

[제조예 2]

0°C 에서 암모니아로 미리 포화시킨, MeOH (120ml)중에 용해시킨 에틸 4-(2-포르밀아미노-에틸티오)-3-옥소-부타노에이트 (12.5g)의 용액에 아세트산을 첨가하고, 0°C 로 냉각시키고, pH-4.5까지 올렸다. 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 과량의 용매를 진공 중에서 증발시켜서 시럽을 얻고, 이로부터 고상물질을 AcOEt 로 처리하여 분리시켰다. 여과시킨 후, 유기 상을 물 (8회 \times 10ml), 및 NaHCO_3 포화수용액 (3회 \times 10ml)으로 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜서 황색 오일로서 에틸 3-아미노-4-(2-포르밀아미노 에틸티오)크로토네이트 11.5g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3), δ (TMS) : 1.10-1.20(3H, t), 2.20-2.60(4H, m), 3.80-4.10(4H, m), 5.20-5.40(2H, m), 5.70(1H, m), 6.60(1H, m), 8.10(1H, s).

또한 메틸 및 메톡시에틸 3-아미노-4-(2-포르밀아미노에틸티오)크로토네이트도 유사하게 제조하였다.

[제조예 3]

벤젠 (120ml)중에 용해시킨 3-클로로벤즈알데히드 (10g), 에틸 4-(2-포르밀아미노에틸티오)-3-옥소-부타노에이트 (16.7g), AcOH (2ml) 및 피페리딘 (0.6ml)의 용액을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치에서 6시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O (3회 \times 20ml), NaHCO_3 포화용액 (3회 \times 10ml), H_2SO_4 용액 (2N, 3회 \times 10ml) 및 다시 H_2O (3회 \times 30ml)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 진공중에서 농축시켜서, 오일로서 에틸 2-Z, E-(3-클로로 페닐메틸렌)-4-(2-포르밀아미노에틸티오)-3-옥소-부타노에이트 16g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (TMS), 1.1-1.2(3H, t), 2.2-2.4(2H, t), 2.7-3.0(2H, m), 8.9-4.2(4H, m), 6.8-7.9(7H, m)

[실시예 1]

EtOH (100ml)중에 용해시킨 에틸 3-아미노-4-(2-포르밀아미노에틸티오)크로토네이트 (5.3g) 및 3-Z, E-(m-니트로페닐메틸렌)-2, 4-펜탄디온 (4.9g, 2, 4-펜탄디온을 사용한 3-니트로벤즈알데히드의 크노에베나겔 축합으로부터 얻음)의 용액을 4시간 동안 환류시키고, 0°C 로 냉각시키고, 가스상 HCl 로 포화시킨 EtOH 몇방울로 산성화시켰다 (pH 1 : 2). 15분 후, 용매를 감압에서 증발시키고, 잔류물을 AcOEt (80ml)중에 용해시키고, NaHCO_3 포화용액 (3회 \times 15ml) 및 물 (3회 \times 30ml)로 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 를 사용한 크로마토그래피 (300g, 용출제 AcOEt/MeOH 80/20)에 의해 정제시켜서, 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-4-(m-니트로보데닐)-5-아세틸-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 4.9g을 얻었다. 융점 : $140^\circ - 142^\circ\text{C}$ (EtOH)

[실시예 2]

EtOH (10ml)중에 용해시킨 에틸 3-아미노-4-(2-포르밀아미노에틸티오)크로토네이트 (1g) 및 메틸 2-Z, E-(2-니트로-5-메틸티오페닐메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (0.95g, 융점 : $69^\circ - 70^\circ$, 메틸 아세트아세테이트 및 2-니트로-5-메틸티오벤즈알데히드의 크노에베나겔 축합에 의해 얻음)의 용액을 24시간 동안 환류시키고, 이어서, 이것을 증발 건조시켰다. 잔류물을 Et_2O (30ml)중에 용해시키고, HCl (2N, 3회 \times 5ml), H_2O (3회 \times 10ml)로 세척하고, 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. SiO_2 를 사용하여 칼럼 크로마토그래피 (30g, 용출제 $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 60/40)시킨 후, 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(2-니트로-5-메틸티오페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 1.1g을 얻었다. 융점 : $148^\circ - 150^\circ\text{C}$ (Et_2O).

실시예 1 또는 2의 방법을 사용하여 다음의 화합물을 제조하였다.

-2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(2, 3-디클로로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘, 융점 : $122^\circ - 124^\circ\text{C}$.

-2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-시아노-4-페닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘

-2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-시아노-4-(3-메톡시페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘

-2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-벤조일-4-페닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘

-2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-메톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(2-플루오로-3-메틸티오-페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘

-2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-메톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(2-메틸티오페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘

[실시예 3]

EtOH(70ml)중에 용해시킨 에틸 3-아미노-4-(2-포르밀-아미노에틸티오)크로토네이트(7g) 및 메틸 2-E, Z-(3-니트로-페닐메틸렌)-3-옥소부타노에이트(6g)의 용액을 18시간 동안 환류시키고, 이어서 이것을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 AcOEt(100ml)중에 용해시키고, HCl(2N, 3회 × 30ml), H₂O(3회 × 50ml)로 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, SiO₂를 사용하여 칼럼 크로마토그래피(300g, 용출제 AcOEt-헥산 90/10)로 정제시켜서 2-(2-포르밀아미노에틸티오)-메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 8g을 얻었다. 융점 : 109 ° - 11 °C.

[실시예 4]

EtOH(40ml)중에 용해시킨 에틸 2-Z, E-(3-클로로페닐메틸렌)-4-(2-포르밀아미노에틸티오)-3-옥소-부타노에이트(4g) 및 메틸 3-아미노크로토네이트(1.2g)의 용액을 3시간 동안 환류시키고, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 가스상 HCl로 포화시킨 EtOH 몇방울을 첨가하여 pH 1.2까지 산성화시키고, 20분 후, 증발 건조시켰다. AcOEt(60ml)중에 용해시킨 잔류물의 용액을 NaHCO₃ 포화용액(3회 × 10ml), H₂O(3회 × 20ml)로 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 실리카겔을 사용하여 크로마토그래피(150g, 용출제 : AcOEt)시킨 후, 포말로서 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-4-(3-클로로페닐)-5-메톡시카르보닐-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 4.3을 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) : δ (TMS)=1.10-1.25(3H, t), 2.20-2.80(5H, m), 3.20-3.70(5H, m), 3.80-4.20(4H, m), 5.00(1H, s), 6.50(1H, m), 7.00-7.20(5H, m), 8.10(1H, s).

상기한 방법을 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다.

- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-시아노-4-(m-클로로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-(2-N, N-디메틸아미노)에톡시카르보닐-4-(m-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-이소프로폭시카르보닐-4(m-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-트-부톡시카르보닐-4(m-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘, 융점 : 109 ° -110 °C.

[실시예 5]

질소 분위기 하에서, DMAF(50ml)중에 용해시킨 2-메르캅토메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘(5g), K₂CO₃(2g) 및 (S)-2-포르밀아미노-2-페닐-에탄올메탄 술폰산염(3g, S(+)-N-포르밀페닐글리신으로부터 얻음)의 교반 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 빙수(500ml)에 붓고, AcOEt(3회 × 30ml)로 추출하였다. 통상적dls 처리 후, 합해진 유기 추출물을 증발 건조시켜서, 4(S)2'(S) 및 4(R)2'(S)-2-(2'-포르밀아미노-2'-페닐에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘의 부분 입체 이성질체 혼합물을 얻고, 이것을 SiO₂를 사용하여 HPL-크로마토그래피(용출제 AcOEt/헥산)에 의해 분리시켰다. 보다 극성이 큰 부분 입체 이성질체(1.7g)는 포말이었으며, 덜 극성인 것은 결정성 화합물로서 얻었다(2.2g, 융점 : 66 ° -70 °C, C₂₇H₂₉N₃O₇S · 2/3 Et₂O).

상기한 방법을 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다.

- 2-(2-포르밀아미노-3-페닐프로필티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3, 5-디-에톡시카르보닐-4-(m-트리플루오로메틸페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-[2-포르밀아미노-3-(4-이미다졸릴)프로필티오]메틸-3-에톡시카르보닐-5-이소프로폭시카르보닐-4-(m-시아노페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘,
- 2'-R-2-(2'-포르밀아미노-2'-페닐에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘, 융점 : 109 ° -111 °C

[실시예 6]

EtOH(10ml)중에 용해시킨 2-클로로메틸-3-에톡시카르보닐-4-(o-메틸티오페닐)-5-메톡시카르보닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘(2.1g)의 용액을 0°C에서 N-n-부틸-N-(2-아세틸티오에틸)포름아미드(1.2g) 및 NaOH(20% 수용액, 1.2g)의 용액에 첨가하였다. 0°C에서 3시간 후, 반응 혼합물을 실온에서 가온시키고, 30분 동안 교반시키고, 이어서 이것을 진공 중에서 농축시켰다. 통상적인 처리, 및 SiO₂를 사용하여 칼럼 크로마토그래피(80g, 용출제 AcOEt/Et₂O 70/90)시킨 후, 포말로서 2-[2-(N-포르밀-N-부틸아미노)에틸티오]

오]메틸-3-에톡시카르보닐-4-(0-메틸티오페닐)-5-에톡시카르보닐-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 1.8g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (TMS) 0.1-1.3(6H, m), 1.5-2.0(4H, m), 2.1-3.0(10H, m), 3.20-4.20(8H, m), 5.10(1H, s), 6.8(1H, m), 6.9-7.4(6H, m), 8.1(1H, s).

상기한 방법을 사용하여 다음과 같은 화합물을 제조하였다.

- 2-[(N-포르밀-피롤리딘-2-일)-메틸-티오]메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(3-시아노페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(3-메톡시페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-페닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(p-플루오로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3,5-디-에톡시카르보닐-4-(3-피리딜)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(4-포르밀아미노에틸티오)메틸-3, 5-디에톡시카르보닐-4-(m-클로로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘, 융점 : $109^\circ - 111^\circ\text{C}$
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-4-[α -벤조-(2, 3-b)-1, 4-디옥산- α -일]-5-에톡시카르보닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-(2-N-메틸-N-벤질아미노)에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.

[실시예 7]

THF(44ml)중에 용해시킨 2-(2-아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘(4.4g)의 용액을, 0°C 에서 THF(25ml)중에 용해시킨, 포름산(0.6ml)와 N, N-카르보닐디이미다졸(2.5g)으로부터 반응기 자체 내에서 제조한 N-포르밀이미다졸의 교반 용액에 첨가하였다.

30분 후 반응 혼합물을 얼음/물(2/1, 500ml)에 붓고, AcOEt(3회 \times 50ml)로 추출하고, 합해진 추출물을 NaH_2PO_4 포화용액(3회 \times 100ml), NaHCO_3 포화용액(3회 \times 10ml) 및 이어서 H_2O (3회 \times 50ml)로 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다.

2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(2-클로로)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘 3.7g을 Et_2O 로부터 얻었다.

[실시예 8]

N, N-디메틸포름아미드(100ml)와 포름산(100ml)중에 용해시킨 2-[2-[N-(2-시아노에틸)아미노에틸]티오]메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘(5.8g)의 용액을 100°C 에서 6시간 동안 가열하고, 이어서, 얼음/물(500ml)에 붓고, Et_2O (3회 \times 50ml)로 추출하고, 합해진 유기 추출물을 NaHCO_3 포화용액(3회 \times 30ml), H_2O (3회 \times 20ml)로 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOH 를 사용하여 결정화시켜서, 2-[2-N-(2-시아노에틸)-N-포르밀아미노에틸티오]메틸-3-에톡시카르보닐-5-에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 4.15g을 얻었다. 융점 : $110^\circ - 112^\circ\text{C}$.

상기한 방법을 사용하여 다음과 같은 화합물을 제조하였다.

- 2-(2-포르밀아미노-2-에톡시카르보닐에틸티오)메틸-3, 5-디에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,
- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-니트로-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘.

[실시예 9]

1, 2-디클로로에탄(15ml)중에 용해시킨 m-클로로과벤조산(1.3g, 1당량몰)의 용액을 -10℃에서, 1, 2-디클로로에탄(30ml)중에 용해시킨 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘(3.5g)의 용액에 첨가하였다.

30분 후 용액을 여과시키고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5% 수용액, 3회 \times 5ml), NaHCO_3 (포화수용액, 3회 \times 10ml), H_2O (3회 \times 10ml)로 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조시키고, 진공 중에서 증발시켜서, 포말로서 2-(2-포르밀아미노에틸술피닐)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 3.4g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (TMS) : 1.00-1.2(3H, t), 2.1(3H, t), 2.80-3.70(4H, m), 3.90-4.30(4H, m), 5.10(1H, m), 6.50(1H, m), 7.10-8.20(6H, m).

상기한 방법을 사용하여 다음의 2-(2-포르밀아미노에틸술피닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘을 제조하였다.

-3-에톡시카르보닐-5-시아노-4-(m-니트로페닐),

-3-에톡시카르보닐-5-시아노-4-(m-클로로페닐),

-3, 5-디에톡시카르보닐-4-(m-메틸티오페닐),

-3, 5-디메톡시카르보닐-4-(m-트리플루오로메틸페닐)

[실시예 10]

MeOH (30ml)중에 용해시킨 m-클로로과벤조산(3.8g, 3당량몰)의 용액을 10℃에서, MeOH (100ml)중에 용해시킨 2-(2-아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘(5g)의 용액에 첨가하고, 이어서, 혼합물을 15 ° -20℃에서 가온시키고, 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (80ml)와 H_2O (30ml) 사이에 분할시키고, 유기 상을 티오황산 나트륨(5% 수용액)으로 세척하고, 이어서, 실시예 8에서 기재한 바와 같이 처리하여 무정형 고상물로서 2-(2-아미노에틸-술피닐)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘 4.8g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (TMS) 1.0-1.2(3H, t), 2.1(3H, t), 3.0-3.7(4H, m), 4.10-4.30(4H, m), 5.1(1H, m), 6.8(1H, m), 7.10-8.20(6H, m).

상기한 방법을 사용하여 다음과 같은 화합물을 제조하였다.

2-(2-포르밀아미노에틸술피닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘,

-3, 5-디에톡시카르보닐-4-(m-메틸티오페닐)

-3-에톡시카르보닐-5-메톡시에톡시카르보닐-4-(m-클로로페닐).

[실시예 11]

(±) 2-(2-암모늄메틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘의 (+) 및 (-) 캄포르-10-술폰산과의 염을 EtOH중에서 분별 결정화시켜서 2개의 광학 이성질체를 생성하였다. 즉 (+)에미푸마레이트 염으로 (+)유리 염기 $[\alpha]_D^{20}=+1.8(\text{MeOH } c=10\%)$ 융점 : 105° -107℃, $[\alpha]_D^{20}=+3.6(\text{MeOH } c=9.7\%)$ 및 에미푸마레이트 염으로서 (-)유리 염기, $[\alpha]_D^{20}=-1.7(\text{MeOH } c=19.8\%)$, 융점 : 106° -108℃, $[\alpha]_D^{20}=3.4(\text{MeOH } c=9.4\%)$

실시예 7, 8에서 기재한 방법을 사용하여, 유리염기로서, 순수한 에난티오머에서 출발하여 무정형 고상물로서 에난티오머 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘을 얻었다.

(+)-N-포르밀아미노이성질체 : $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

$[\alpha]_D^{20}=+13.6$, $[\alpha]_{546}^{20}=+22.2(\text{MeOH}, c=2.14)$

(-)-N-포르밀아미노이성질체 : $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

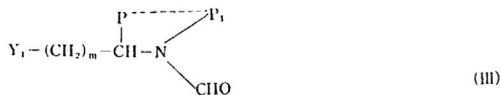
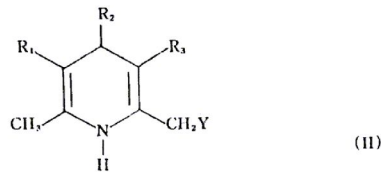
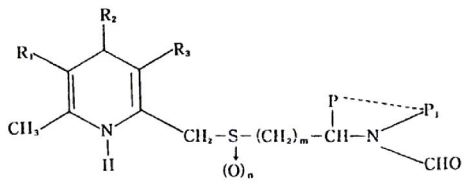
$[\alpha]_D^{20}=-13.7$, $[\alpha]_{546}^{20}=-22.3(\text{MeOH}, c=2.07)$

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시켜서 티오에테르 결합을 형성하고 이로 부터 얻은 생성물을 임의로 산화, 에스테르화, 또는 이성질체 분리시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화

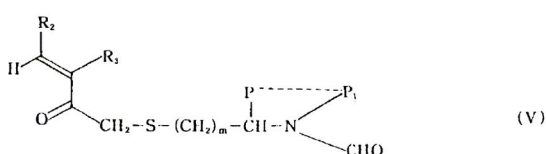
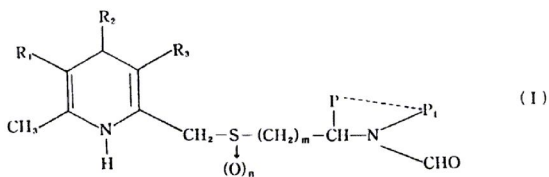
합물 제조방법.



상기 식중, $-R_1$ 은 $-\text{COCH}_3$, COC_6H_5 , CN 또는 NO_2 기, $-\text{COOR}_a$ 기[여기서, R_a 는 수소, C_1 - C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬로서, 임의로 1개 이상의 C_1 - C_6 알콕시기 및(또는) 구조식 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 의 2급 아미노기(여기서, R_4 및 R_5 는 동일하거나 또는 상이한 것으로서, C_1 - C_6 알킬, 페닐, 벤질이거나 또는 질소 원자와 함께 임의로 다른 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성함)를 함유할 수 있음]이고, $-R_2$ 는 비치환되거나 또는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, 할로겐, 니트로, 시아노, C_1 - C_6 알콕시카르보닐, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 알킬술피닐로 치환된 페닐 고리, 펜타플루오로페닐, α -또는 β -나프틸, 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리, α -벤조[2, 3,-b]-1, 4-디옥산- α -일, α -벤조푸록사닐이고, $-R_3$ 는 COOR_a 기(여기서, R_a 는 상기 정의한 바와 같음)이고, $-P$ 는 수소, $-(\text{CH}_2)_p\text{-W}$ 및 C_1 - C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 되는 군중에서 선택되고, $-\text{N-P}_1$ 은 1급 또는 2급 아미노기의 잔기로서, P_1 은 수소, C_1 - C_6 저급 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 $-(\text{CH}_2)_p\text{-W}$ 로 되는 군중에서 선택되고, $-P$ 는 P_1 및 P_1 이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성할 수 있고, $-W$ 는 히드록시메틸, 포르말옥시메틸, CO_2R [여기서, R 은 수소 또는 C_1 - C_4 저급 알킬, CN , 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, C_3 - C_7 시클로알킬 고리, 페닐고리(1개 이상의 할로겐 또는 C_1 - C_3 -알콕시기에 의해 임의로 치환됨)임]로 되는 군중에서 선택되고 $-m$ 은 1 내지 3의 정수이고, $-n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수이며, $-p$ 는 0 또는 1 내지 3의 정수이고, $-Y$ 또는 Y_1 는 티올 또는 차페시킨 티올기, 예를들면 티오 C_2 - C_{12} 알카노일 에스테르 또는 티오우로늄염 $-\text{S}-(\text{C}=\text{NR}_6)\text{NR}_7\text{R}_8^{(+)}y_2^{(-)}$ 이고, 다른 하나는 염소, 브롬, 요오드, 트리플루오로메탄 술포산염, 알킬- 또는 아릴술포산염과 같은 공지된 이탈기이고, $-R_6$, R_7 , R_8 은 동일하거나 또는 상이한 것으로서, 수소 또는 C_1 - C_4 알킬기이며, $y_2^{(-)}$ 는 제약상 허용되는 음이온이다.

청구항 2

하기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(V)의 알킬리덴 화합물을 사용하여 고리화하고 이로부터 얻은 생성물을 임의로 산화, 에스테르화, 또는 이성질체 분리시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조방법.

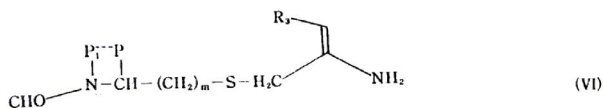
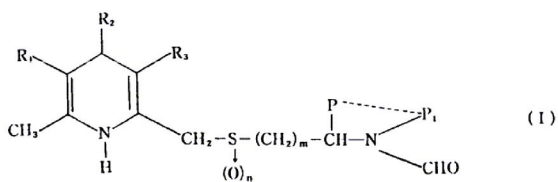


상기 식중, $-R_1$ 은 $-\text{COCH}_3$, COC_6H_5 , CN 또는 NO_2 기, $-\text{COOR}_a$ 기[여기서, R_a 는 수소, C_1 - C_6 직쇄 또는 분지쇄 알

킬로서, 임의로 1개 이상의 C_1-C_6 알콕시기 및(또는) 구조식 $-NR_4R_5$ 의 2급 아미노기(여기서, R_4 및 R_5 는 동일하거나 또는 상이한 것으로서, C_1-C_6 알킬, 페닐, 벤질이거나 또는 질소 원자와 함께 임의로 다른 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성함)를 함유할 수 있음]이고, $-R_2$ 는 비치환되거나 또는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬, 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐로 치환된 페닐 고리, 펜타플루오로페닐, α - 또는 β -나프틸, 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리, α -벤조[2, 3-b]-1, 4-디옥산- α -일, α -벤조푸록사닐이고, $-R_3$ 는 C_0ORa 기(여기서, Ra 는 상기 정의한 바와 같음)이고, $-P$ 는 수소, $-(CH_2)_p-W$ 및 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 되는 군중에서 선택되고, $-N-P_1$ 은 1급 또는 2급 아미노기의 잔기로서, P_1 은 수소, C_1-C_6 저급 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 $-(CH_2)_p-W$ 로 되는 군중에서 선택되고, $-P$ 는 P_1 및 P_1 이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성할 수 있고, $-W$ 는 히드록시메틸, 포르밀옥시메틸, CO_2R [여기서, R 은 수소 또는 C_1-C_4 저급 알킬, CN, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, C_3-C_7 시클로알킬 고리, 페닐고리(1개 이상의 할로겐 또는 C_1-C_3 -알콕시기에 의해 임의로 치환됨)임]로 되는 군중에서 선택되고 $-m$ 은 1 내지 3의 정수이고, $-n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수이며, $-p$ 는 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 3

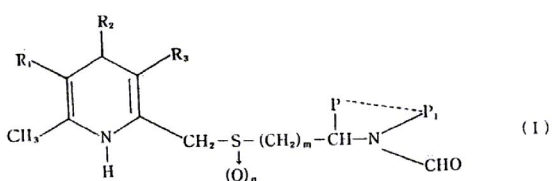
하기 일반식(VI)의 화합물을 하기 일반식(VII)의 알킬리덴 화합물을 사용하여 고리화하고 이로부터 얻은 생성물을 임의로 산화, 에스테르화, 또는 이성질체 분리시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조방법.

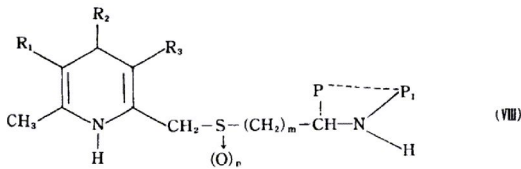


상기 식중, $-R_1$ 은 $-COCH_3$, COC_6H_5 , CN 또는 NO_2 기, $-C_0ORa$ 기[여기서, Ra 는 수소, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬로서, 임의로 1개 이상의 C_1-C_6 알콕시기 및(또는) 구조식 $-NR_4R_5$ 의 2급 아미노기(여기서, R_4 및 R_5 는 동일하거나 또는 상이한 것으로서, C_1-C_6 알킬, 페닐, 벤질이거나 또는 질소 원자와 함께 임의로 다른 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성함)를 함유할 수 있음]이고, $-R_2$ 는 비치환되거나 또는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬, 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐로 치환된 페닐 고리, 펜타플루오로페닐, α - 또는 β -나프틸, 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리, α -벤조[2, 3-b]-1, 4-디옥산- α -일, α -벤조푸록사닐이고, $-R_3$ 는 C_0ORa 기(여기서, Ra 는 상기 정의한 바와 같음)이고, $-P$ 는 수소, $-(CH_2)_p-W$ 및 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 되는 군중에서 선택되고, $-N-P_1$ 은 1급 또는 2급 아미노기의 잔기로서, P_1 은 수소, C_1-C_6 저급 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 $-(CH_2)_p-W$ 로 되는 군중에서 선택되고, $-P$ 는 P_1 및 P_1 이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성할 수 있고, $-W$ 는 히드록시메틸, 포르밀옥시메틸, CO_2R [여기서, R 은 수소 또는 C_1-C_4 저급 알킬, CN, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, C_3-C_7 시클로알킬 고리, 페닐고리(1개 이상의 할로겐 또는 C_1-C_3 -알콕시기에 의해 임의로 치환됨)임]로 되는 군중에서 선택되고 $-m$ 은 1 내지 3의 정수이고, $-n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수이며, $-p$ 는 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 4

하기 일반식(VIII)의 화합물을 포르말화하고 이로부터 얻은 생성물을 임의로 산화, 에스테르화, 이성질체 분리시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조방법.





상기 식중, $-R_1$ 은 $-\text{COCH}_3$, COC_6H_5 , CN 또는 NO_2 기, $-\text{COCOR}_a$ 기[여기서, R_a 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬로서, 임의로 1개 이상의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시기 및(또는) 구조식 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 의 2급 아미노기(여기서, R_4 및 R_5 는 동일하거나 또는 상이한 것으로서, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 페닐, 벤질이거나 또는 질소 원자와 함께 임의로 다른 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성함)를 함유할 수 있음]이고, $-R_2$ 는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 할로겐, 니트로, 시아노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카르보닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬술피닐로 치환된 페닐 고리, 펜타플루오로페닐, α -또는 β -나프틸, 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리, α -벤조[2, 3,-b]-1, 4-디옥산- α -일, α -벤조푸록사닐이고, $-R_3$ 는 COCOR_a 기(여기서, R_a 는 상기 정의한 바와 같음)이고, $-P$ 는 수소, $-(\text{CH}_2)_p\text{-W}$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 되는 군중에서 선택되고, $-\text{N-P}_1$ 은 1급 또는 2급 아미노기의 잔기로서, P_1 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 저급 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 $-(\text{CH}_2)_p\text{-W}$ 로 되는 군중에서 선택되고, $-P$ 는 P_1 및 P_1 이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성할 수 있고, $-W$ 는 히드록시메틸, 포르밀옥시메틸, CO_2R [여기서, R 은 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 저급 알킬, CN , 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 고리, 페닐고리(1개 이상의 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시기에 의해 임의로 치환됨)임]로 되는 군중에서 선택되고 $-m$ 은 1 내지 3의 정수이고, $-n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수이며, $-p$ 는 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 5

제1항에 있어서, R_1 이 COCOR_a 기(여기서 R_a 는 제6항에서 정의한 바와 같다)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 다음의 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

4-(3-니트로페닐), (3-클로로페닐), (3-시아노페닐), (3-메톡시페닐), (4-플루오로페닐), (3-메틸티오페닐), (α -벤조[2, 3-b]-1, 4-디옥산- α -일), (2-플루오로-5-메틸티오페닐)-, 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘.

2-(2-포르밀아미노-2-페닐에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘의에난티오머 또는 부분 입체 이성질체.

2-(N-포르밀-피롤리딘-2-일

메틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘의 에난티오머 또는 부분 입체 이성질체.

- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-(2-N, N-디메틸아미노)에톡시카르보닐-4-(m-클로로페닐)-6-메틸-1, 4-디히드로피리딘.

- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-메톡시에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(3-메틸티오페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.

- 2-[2-N-(2-시아노에틸)-N-포르밀아미노에틸티오]메틸-3-에톡시카르보닐-5-메톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.

- 2-(2-포르밀아미노에틸티오)메틸-3-에톡시카르보닐-5-(2-N-메틸-N-벤질아미노)에톡시카르보닐-4-(m-니트로페닐)-6-메틸-1,4-디히드로피리딘.